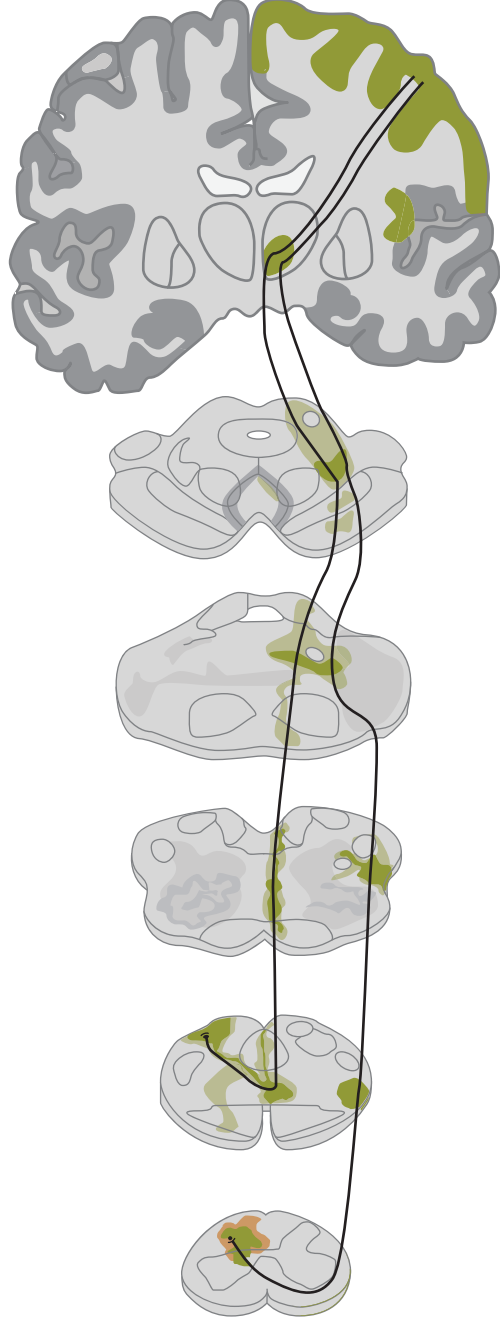
Fisiologia Humana

Sumário

Apresentação

A Fisiologia Humana estuda as características e os mecanismos específicos do corpo humano que fazem deste um ser vivo. O corpo humano possui cerca de 100 trilhões de células que vivem em um meio essencialmente líquido chamado meio interno. Manter o meio interno em condições adequadas e estáveis significa manter a homeostasia do corpo humano, requisito básico para a manutenção da vida. Neste livro você estudará vários sistemas corporais, chamados sistemas homeostáticos, que visam, em conjunto, manter a homeostasia. Nos capítulos 1 e 2 você aprenderá que o Sistema Nervoso e o Sistema Endócrino controlam os demais sistemas homeostáticos, de forma que estes possam executar suas funções de forma integrada e coordenada. Ademais, você aprenderá que o Sistema Muscular Esquelético proporciona o movimento do corpo humano no espaço, e que o Sistema Endócrino é responsável pela reprodução humana, e, consequentemente, pela perpetuação da nossa espécie. No Capítulo 3 você aprenderá que o Sistema Digestório fornece nutrientes ao meio interno, enquanto nos Capítulos 4 e 5 você aprenderá que o Sistema Cardiovascular promove a circulação do sangue pelos vasos sanguíneos, fato esse essencial para o transporte de nutrientes até o meio interno, e que o Sistema Respiratório fornece oxigênio e remove gás carbônico do meio interno. No Capítulo 6 você também aprenderá que o Sistema Renal elimina as substâncias indesejáveis e potencialmente tóxicas do meio interno. Enfim, através da Fisiologia você aprenderá como funciona o corpo humano, ou seja, você mesmo(a). Então, você aceita o nosso convite para uma viagem através deste mundo fascinante que é o funcionamento do seu organismo?

CAPÍTULO 1

Homeostasia e Neurofisiologia

*A fisiologia é a área da ciência que estuda as **funções** em nosso organismo. Uma função vital é a manutenção de uma harmonia entre os sistemas, o que implica na existência de uma regência sobre estes. Desse modo, evitam-se desvios excessivos na constituição de nosso meio interno, mantendo as condições favoráveis para as atividades bioquímicas que expressam o que chamamos de **vida**. Por esse motivo, essa primeira parte da disciplina, antecedendo a de neurofisiologia, devotará atenção para o conceito de homeostasia e suas implicações, assim como para um processo que não poderá ser visto apenas no capítulo sobre o Sistema Cardiovascular (embora esteja intimamente ligado a esse sistema), que é o transporte de nutrientes e excretas no Sistema Circulatório. Depois dessa abordagem passaremos a enfocar a neurofisiologia, que, entre suas múltiplas funções superiores, também é designada ao controle dos processos dos sistemas abordados nos outros capítulos.*

Odival Cezar Gasparoto

1.1 Homeostasia

*O termo foi criado a partir das palavras gregas **homeo** e **stasis**, que significam, respectivamente, **similares** e **estáticos**.*

O conceito de ***homeostasia*** remonta os anos 1930 e 1940, tendo sido utilizado primeiramente pelo fisiologista norte-americano Walter Bradford Cannon, em 1932. O termo *homeostase* pode ser utilizado em vários campos do conhecimento, mas o interesse de Cannon foi empregá-lo para caracterizar **a forma pela qual a vida é mantida sem perder a relação com o meio ambiente**. Dessa maneira, um conceito de homeostase para os nossos propósitos pode ser: **a competência dos processos reguladores dos seres vivos em estabilizar o meio interno, através de ajustes de funções que se relacionam dinamicamente.**

Podemos discutir mais detalhadamente os termos desse conceito ao aplicá-lo na sinalização celular por potenciais bioelétricos nas membranas celulares. O primeiro ponto é sabermos o que é meio interno, já que ele deve ter certa estabilidade, principalmente considerando que o restante do enunciado remete a funções que se relacionam dinamicamente. Para essa tarefa precisamos também definir o que é um **compartimento**, que em princípio pode ser considerado um **ambiente com características físico-químicas diferentes daquelas de outro ambiente**. Como exemplo, podemos dizer que a célula pode ser considerada um compartimento, o qual possui em seu interior uma composição iônica, proteica e de organelas que é diferente daquela encontrada fora da célula. Da mesma forma, o líquido extracelular (LEC) também pode ser considerado um compartimento. Esses compartimentos ainda têm em comum

estruturas que delimitam sua existência no espaço, embora seus componentes possam atravessá-las em direção a outro compartimento. Em resumo, eles **não** são hermeticamente fechados. Podemos também defini-los como compartimentos líquidos, já que a água é o elemento predominante em cada um deles. Assim, para as reações bioquímicas ocorrerem de forma a possibilitar a sobrevivência do organismo, os seus diversos compartimentos líquidos devem se manter **relativamente estáveis**.

O que queremos dizer com **relativamente estáveis** é que as características físicas e químicas desses compartimentos podem variar dentro de certos limites, preservando não apenas suas características intrínsecas, mas também as diferenças que têm com o compartimento líquido com o qual se relacionam.

Quando a flutuação de valores ocorre fora de uma faixa tolerável, o esforço do organismo para recuperar essa flutuação a níveis aceitáveis tem de ser muito maior. Esse "esforço", na verdade, é representado pelas variações impostas a outras funções para compensar os desvios que virão ou estão ocorrendo no meio interno.

Podemos retornar aos potenciais bioelétricos e discutir uma ação homeostática para manter as características dos meios intra e extracelular. Quando uma membrana ***despolariza***, comprometendo a diferença de concentração de cada um deles através da membrana. Apesar de poucos potenciais não comprometerem as características de cada compartimento, em longo prazo podem fazê-loPara evitar isso, a bomba de Na+/K+ ***aumenta sua própria atividade*** e colabora para a manutenção da composição iônica dos dois compartimentos líquidos. A forma com que as funções se equilibram dinamicamente pode ser exemplificada pelo fato do nível de atividade da bomba de Na+/K+ ser decorrente da quantidade de íons disponíveis para se ligarem a ela em cada lado da membrana. Dizemos que houve uma retroação negativa (*feedback* negativo) da bomba sobre a difusão dos íons. Os mecanismos de retroação estão sempre presentes nos mecanismos homeostáticos, embora, em algumas situações, retroações positivas mantenham processos em execução. Isso acontece com o potencial de ação, mantendo sua amplitude ao ser conduzido pelo axônio.

A despolarização ocorre quando íons Na^+ entram na célula e íons K^+ deixam a célula.

A bomba de Na^+/K^+ é sempre ativa, aumentando ou diminuindo sua própria atividade de acordo com a disponibilidade energética e a constituição iônica em cada lado da membrana

Os processos homeostáticos serão mencionados praticamente em todos os sistemas que abordarmos, como na regulação dos níveis de substratos energéticos disponibilizados para as células, na excreção de resíduos metabólicos ou na regulação da temperatura corporal. Não precisaremos de muita atenção para reconhecê-los.

1.2 Filtração capilar e transporte por fluxo de massa

Os processos homeostáticos anteriormente discutidos garantem, entre outras coisas, o metabolismo celular e a integridade dos tecidos. Para isso, é essencial a incorporação de nutrientes e a eliminação dos ***catabólitos***, e a difusão tem um papel decisivo nesse processo de incorporação e de eliminação. Todavia, para o transporte de catabólitos e nutrientes por longas distâncias é essencial que haja um grande **fluxo de massa líquida**, impulsionado sob pressão até às partes mais íntimas dos tecidos. Esse transporte por fluxo de massa é baseado na relação de forças de pressão hidráulica e pressão osmótica entre os compartimentos ***endovascular e intersticial***, de forma que o sangue deve ceder aos tecidos os nutrientes que são conduzidos na circulação arterial, receber os catabólitos produzidos nos tecidos e transportá-los na circulação venosa, para serem eliminados pelos rins, fígado e pulmões.

Catabólitos são subprodutos do metabolismo.

O compartimento endovascular encerra o conteúdo interno dos vasos sanguíneos e o compartimento intersticial encerra a massa líquida que se encontra entre as células que compõem um tecido.

Entre a porção arterial e venosa do leito vascular existe um segmento, o capilar sanguíneo, que possibilita a troca dos nutrientes e cata-bólitos entre o compartimento endovascular e intersticial. Essa troca é possibilitada pelo fato dos capilares perderem as camadas de musculatura lisa que recobrem os vasos sanguíneos, e por possuírem um ***epitélio*** que permite um fluxo de massa líquida e a difusão de solutos. A passagem de líquido ocorre entre suas células ou através delas, em canalículos ou “poros”, que as transpassam e são gerados em maior ou menor número, em função da demanda por transporte através do endotélio. Os íons, moléculas como a glicose e algumas proteínas plasmáticas difundem-se através desses poros capilares desde que seus diâmetros o permitam.

O epitélio que recobre os vasos sanguíneos e que é preservado no capilar é denominado endotélio

O fluxo de massa líquida predominante também favorece a transferência dessas substâncias de um lado para outro. A transferência dos elementos lipossolúveis, como o oxigênio e o dióxido de carbono, se realiza através das membranas das células intersticiais, o que facilita ainda mais seu transporte entre os compartimentos endovascular e intersticial.

Para a manutenção da integridade dos tecidos é necessário que os volumes dos compartimentos sejam relativamente estáveis, o que por sua vez depende da interação entre as **forças hidráulicas** e as pressões osmóticas em cada compartimento. Foi mostrado por E. H. Starling que, no capilar, as forças que promovem o fluxo de líquido para fora têm valores próximos daquelas que promovem o fluxo líquido de volta para o capilar na sua porção venosa (figura 1.1).

Força hidráulica
Força decorrente da pressão mecânica de compressão ou descompressão de massa líquida.

O sangue é ejetado do coração para a artéria aorta com uma pressão sistólica de aproximadamente 120 mmHg. Ao chegar aos capilares sanguíneos de vários tecidos essa pressão se encontra em torno de 30 mmHg, forçando o sangue para frente e contra as paredes dos vasos. A perda de massa líquida que ocorre no sangue ao percorrer o capilar contribui para uma diminuição ainda maior da pressão hidrostática (PH) em suas porções intermediária (18 mmHg) e venosa (10 mmHg). A pressão que se opõe à PH, a pressão osmótica (PO), tem um valor aproximado de 28 mmHg. Essa pressão é gerada pelas moléculas e íons que não conseguem atravessar os poros do endotélio, sendo que a albumina e algumas

Figura 1.1 - A soma das forças de pressão hidráulica (PH) e pressão osmótica (PO) existentes dentro e fora do capilar geram um fluxo de massa líquida predominante para fora na porção arterial do capilar sanguíneo e um fluxo predominante para dentro na porção venosa. No interstício também existe uma pressão osmótica e hidráulica (ação dos vasos linfáticos). Essa força deve ser somada às forças no interior do capilar para termos uma força resultante (símbolos em verde) transferindo massa líquida para fora na porção arterial e transferindo de volta para o interior do capilar na porção venosa. Todos os dados estão em mmHg.

globulinas contribuem com cerca de 19 mmHg, e os cátions que se prendem às proteínas, com aproximadamente 9 mmHg, não variando de forma significativa ao longo do capilar.

No compartimento intersticial há uma pressão osmótica de aproximadamente 6 mmHg retendo líquido nesse local, enquanto a PH tem 4 mmHg a menos que a pressão atmosférica, pelo que informalmente é chamada de ***pressão negativa*** (-4 mmHg). O Sistema Linfático é o principal responsável por esse valor de pH intersticial, na medida em que executa a remoção de massa líquida do interstício, agindo como uma "bomba de sucção", em oposição ao coração, que atua no sistema vascular como uma "bomba de propulsão".

Ao nível do mar, onde a pressão atmosférica é de 760 mmHg, o PH no compartimento intersticial do exemplo seria de 756 mmHg (4 mmHg a menos que a pressão atmosférica), e não 764 mmHg a menos que a pressão atmosférica, quando representaria realmente uma pressão negativa de 4 mmHg.

Os capilares linfáticos possuem um endotélio composto de células frouxamente associadas, o que permite a entrada de massa líquida, moléculas e até pequenas partículas. Uma vez comprimidos pela contração muscular ou compressão do tecido, os capilares e os vasos linfáticos mais calibrosos conduzem o líquido intersticial, agora denominado linfa, para a cavidade torácica, onde confluem na junção das veias subclávias e jugulares internas, devolvendo ao sangue o líquido e os solutos (principalmente proteínas) que este cedeu para o interstício (ver figura 1.2).

A falta dessa compensação linfática na devolução do volume líquido e, principalmente, das proteínas ao sistema vascular provocaria a morte do indivíduo em cerca de 24 horas. A condução linfática não ocorre apenas pela compressão dos vasos linfáticos. Os vasos linfáticos são cobertos por musculatura lisa que se contrai automaticamente, cada vez que esta é distendida por um volume aumentado de linfa no interior do vaso.

Além disso, nos capilares linfáticos, onde não há revestimento de musculatura lisa, as células endoteliais são ricas em actinomiosina, capaz de promover a diminuição da luz capilar. A abertura dos capilares para a entrada de líquido é promovida pela expansão do endotélio, quando os tecidos deixam de ser comprimidos, visto que as células do capilar linfático estão associadas aos tecidos conjuntivos por moléculas de adesão, e frouxamente associadas entre si (figura 1.3).

A força resultante que impulsiona o plasma em direção ao interstício na porção arterial do capilar é de 12 mmHg, e a resultante

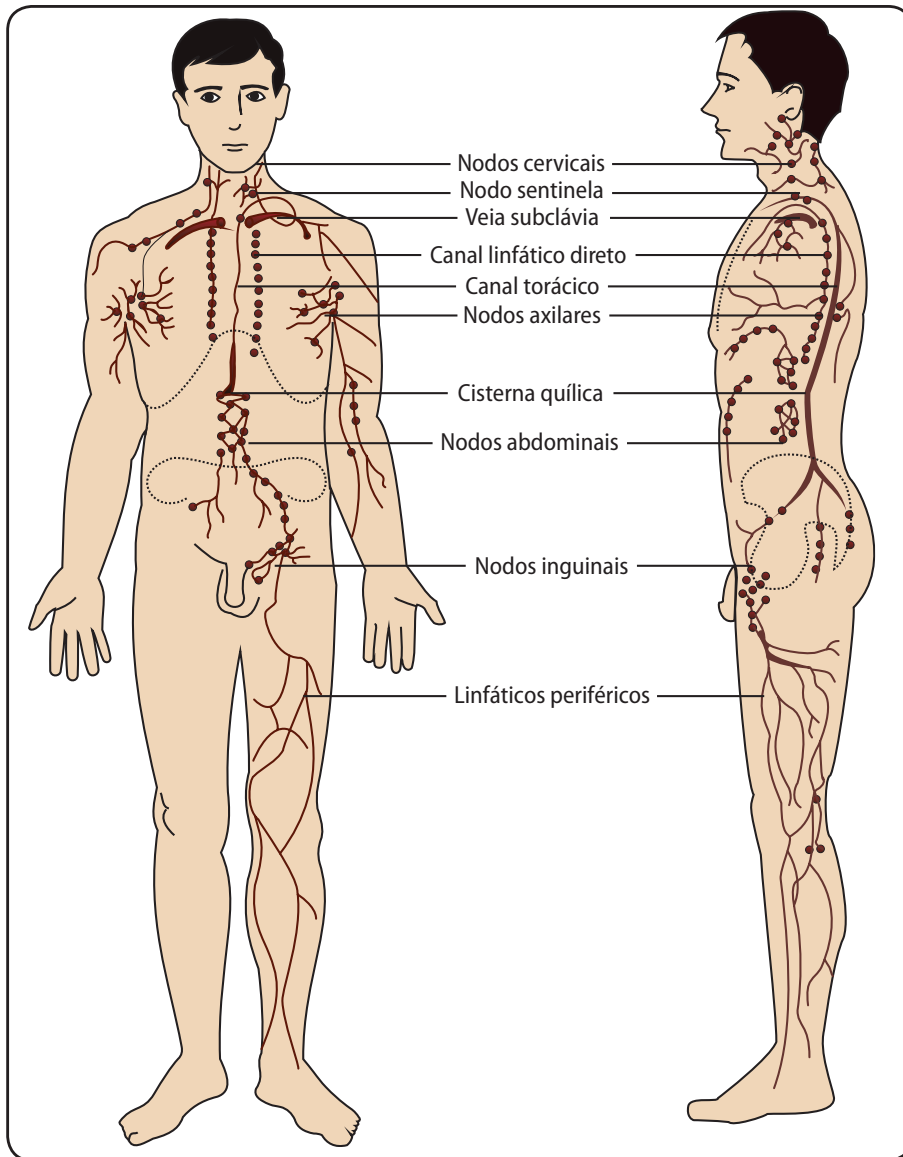



Figura 1.2 - O sistema linfático drena a linfa do espaço intersticial nos tecidos para os vasos sanguíneos, desaguando na subclávia parte da massa líquida que o compartimento vascular cedeu para os tecidos. Esse processo impede a formação de edema no espaço intersticial. Ao ser transportada ao longo dos vasos linfáticos, a linfa passa pelos linfonodos, os quais garantem a retirada de organismos que possam infectar o sangue.

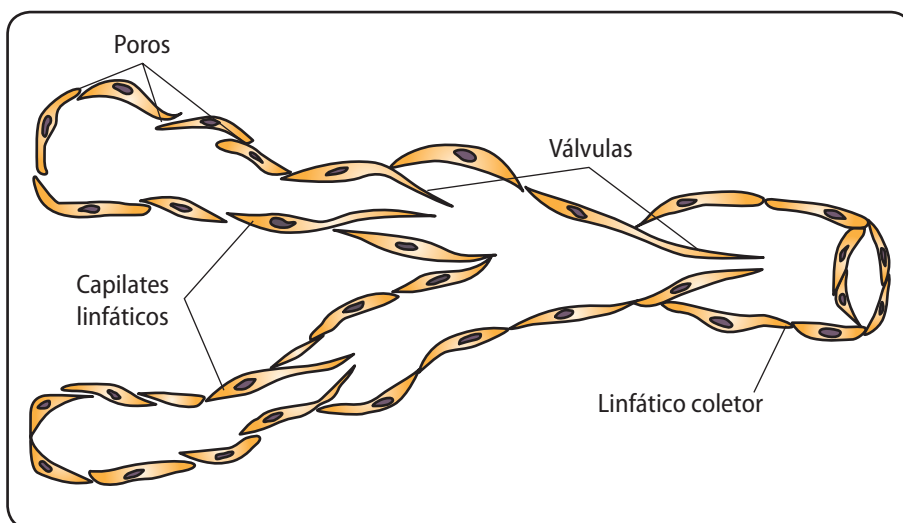



Figura 1.3 - Os capilares linfáticos possuem um epitélio onde as células estão frouxamente aderidas umas às outras, com "frestas" a funcionarem como poros que permitem a passagem de líquido intersticial para o interior dos vasos quando estes não se encontram comprimidos pelos músculos. Quando a contração muscular comprime o vaso linfático, o líquido em seu interior (agora denominado linfa) é impulsionado para vasos linfáticos cada vez mais calibrosos. O retorno da massa líquida é impedido por válvulas que se dispõem intermitentemente ao longo dos canais.

na porção venosa é de 8 mmHg. Isso significa que sai uma quantidade maior de massa líquida do que aquela que retorna ao capilar. Esse excesso no interstício gera o que denominamos *edema de compartimento intersticial*, o qual, no entanto, em condições normais, é evitado pela ação do Sistema Linfático.

Na verdade, sem este excesso não haveria como se retirar o excesso de proteínas que deixaram o compartimento vascular, e que gerariam uma pressão osmótica excessiva no interstício. Portanto, devemos ver esse aparente excesso como a forma do sistema linfático poder operar, contribuindo para a manutenção da homeostasia.

Outro ponto importante a se considerar é que a resultante das forças na região mediana do capilar é igual a zero. Isso não significa ausência de troca de elementos entre os compartimentos, mas, sim, que o fluxo de massa para um lado equipara-se ao fluxo de massa para o lado oposto. Ocorre uma troca intensa de solutos entre os compartimentos, dirigida pelos gradientes de concentração dos elementos. Por exemplo, nesse local o CO_2 passa em maior quantidade para o sangue, enquanto o O_2 passa com um fluxo maior do capilar sanguíneo para o interstício.

O prejuízo na capacidade do Sistema Linfático em bombear a linfa adiante, como nos casos de filariose (elefantíase) – que ocorre por compressão prolongada dos membros ou ao ficarmos muito tempo parados em pé – resulta em edema de compartimento intersticial. Um desequilíbrio da pressão osmótica também pode levar ao mesmo resultado, como no caso dos alcoólatras, que não produzem proteínas plasmáticas em quantidade suficiente para manter a pressão osmótica endovascular por terem o fígado, seu principal produtor, avariado pela toxidez do álcool.

1.3 Neurofisiologia

A neurofisiologia dá início à apresentação da fisiologia humana na forma de fisiologia de sistemas. A escolha por esse tipo de abordagem teve por objetivo tornar o conteúdo didaticamente mais compreensível aos alunos, partindo do pressuposto de que a maioria estará estudando o conteúdo pela primeira vez. Todavia, temos

que manter em mente que a fisiologia tem a função exatamente oposta, que é a de explicar o funcionamento do organismo pela integração das atividades de seus diversos componentes.

O sistema nervoso tem funções diversas, que vão da regulação da liberação de hormônios ou controle de uma resposta motora reflexa, até a atividade cognitiva mais complexa que você possa imaginar. Essas atividades são possíveis pela relação que travamos com o meio ambiente, incorporando informações e abstraindo soluções para problemas. O sistema sensorial é fundamental nesses processos, pelo que vamos abordá-lo em primeira instância. Depois de expostas suas características básicas, comuns a todos os sistemas sensoriais, vamos nos ater ao *sistema somatossensorial* como exemplo de um sistema específico, mas suficientemente complexo, para servir de modelo para todos os outros sistemas. Depois de discutido o processo de contração do músculo esquelético, o controle dos músculos pelo Sistema Nervoso será abordado para dar sentido adaptativo a esse fenômeno.

Finalmente, o sistema autônomo será abordado em seus vários aspectos funcionais, incluindo a sua comunicação com segmentos do sistema nervoso central (SNC), componentes de um sistema denominado límbico, o qual está envolvido com a expressão das emoções.

1.4 Sistemas sensoriais

A relação que estabelecemos com o meio ambiente depende de nossa capacidade de percebê-lo em suas múltiplas características. Neste exato momento, estou diante de um computador escrevendo este texto, necessitando enxergar as imagens no monitor através da visão e sentir as teclas sendo tocadas através do tato. O ruído desse processo, quando não é exagerado, funciona até como uma "confirmação" de que a tarefa foi executada corretamente, e, quando discuto o assunto com alguém, utilizo a audição. Sem a possibilidade dessa relação com o meio, as minhas interpretações e intervenções seriam diferentes, mesmo com a falta de apenas uma via sensorial. Assim, nossos sentidos abrem as portas de nossa mente para que possamos absorver os processos que ocorrem fora dela. Fazemos algo como "virtualizar" o que chamamos de realidade.

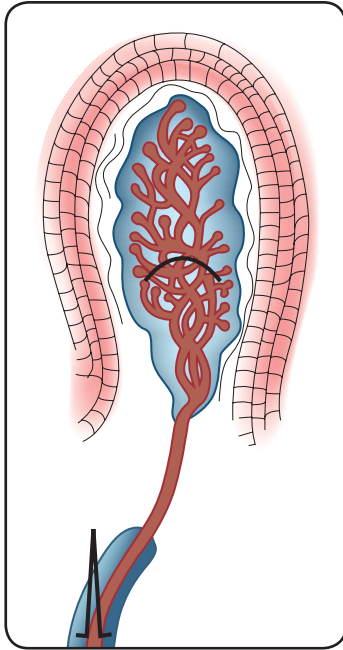



Figura 1.4 - No corpúsculo de Meissner, receptor presente na pele e responsável pela detecção de rugosidade ou aspereza, o potencial receptor é gerado na terminação nervosa que está coberta por uma especialização. A pressão sobre a cápsula é transmitida para a membrana das terminações, as quais, ao se deformarem, geram o potencial receptor, de natureza eletrotônica. Fora do receptor este potencial ativa canais dependentes de voltagem, gerando potenciais de ação.

A este processo de "virtualização da realidade" podemos dar o nome de **percepção**, o qual encerra um processo muito complexo de integração das informações sensoriais com o que temos armazenado na memória, as nossas expectativas, e portanto, tantos outros fatores, de forma que precisamos limitar essas considerações para não nos perdermos em um labirinto sem fim. No momento, vamos explorar os elementos básicos necessários para os processos sensoriais efetivarem-se.

1.4.1 Características gerais: receptores sensoriais e mecanismos de transdução

O nosso organismo possui estruturas genericamente denominadas de **receptor**, as quais desempenham funções importantes e até essenciais para o funcionamento dos sistemas sensoriais. Essas estruturas não são como os receptores proteicos de membrana, embora possam, como estes, possuir proteínas. **Utilizamos o termo receptor para nos referirmos às células especializadas para a detecção de elementos físicos ou químicos que entram em contato com elas**, os quais de agora em diante serão chamados de **estímulos** (ver figura 1.4).

Assim, temos nos olhos os fotorreceptores, com capacidade de detectar quantidades ínfimas de energia eletromagnética, ou seja, os fótons. Em nossas mãos existem células especializadas em detectar as deformações mecânicas, possibilitando o tato, ou a ***dor***. O trabalho fundamental dessas estruturas é o de ser sensível aos estímulos que vão detectar, de modo a promoverem o que chamamos de **transdução**.

*Em seres não humanos substitui-se o termo **dor** por **nocicepção**, visto que a sensação é inferida por nós, por meio dos comportamentos que os animais exibem.*

A transdução **é a sinalização dos estímulos em potenciais bioelétricos**, visto que é com esse tipo de sinal que o nosso Sistema Nervoso processa as informações. Todavia, como os estímulos possuem **qualidades**, e a intensidade é uma delas, o potencial receptor tem que ser capaz de sinalizá-la.

O potencial que pode realizar essa tarefa é o **potencial eletrotônico**, visto que ele tem amplitude proporcional ao estímulo que recebe. Sem essa qualidade do receptor não teríamos como saber qual é a intensidade ou diferenciá-las.

Ao chegar à transição entre o receptor e o axônio aferente, os potenciais receptores passam a ser chamados de **potenciais geradores**, pelo fato de poderem *gerar* potenciais de ação, como visto na disciplina *Biofísica Aplicada às Ciências Biológicas*, e surgem ao ser ultrapassado o limiar da membrana. Os potenciais de ação são conduzidos em frequências proporcionais às intensidades dos estímulos, até a medula espinal.

Para **discriminarmos duas intensidades** precisamos ter informações suficientemente diferentes, para que o nosso Sistema Nervoso possa também discriminá-las. O **limiar de discriminação de intensidades** obedece a uma progressão que não é exponencial, mas que se aproxima dela (figura 1.5). Quanto mais intensos forem os estímulos a serem discriminados, maior terá que ser a diferença entre eles.

Além da discriminação de intensidade, precisamos considerar também o limiar de discriminação espacial e a diferença entre o limiar da via aferente e o limiar do indivíduo para perceber o estímulo. O limiar de discriminação espacial depende do tamanho

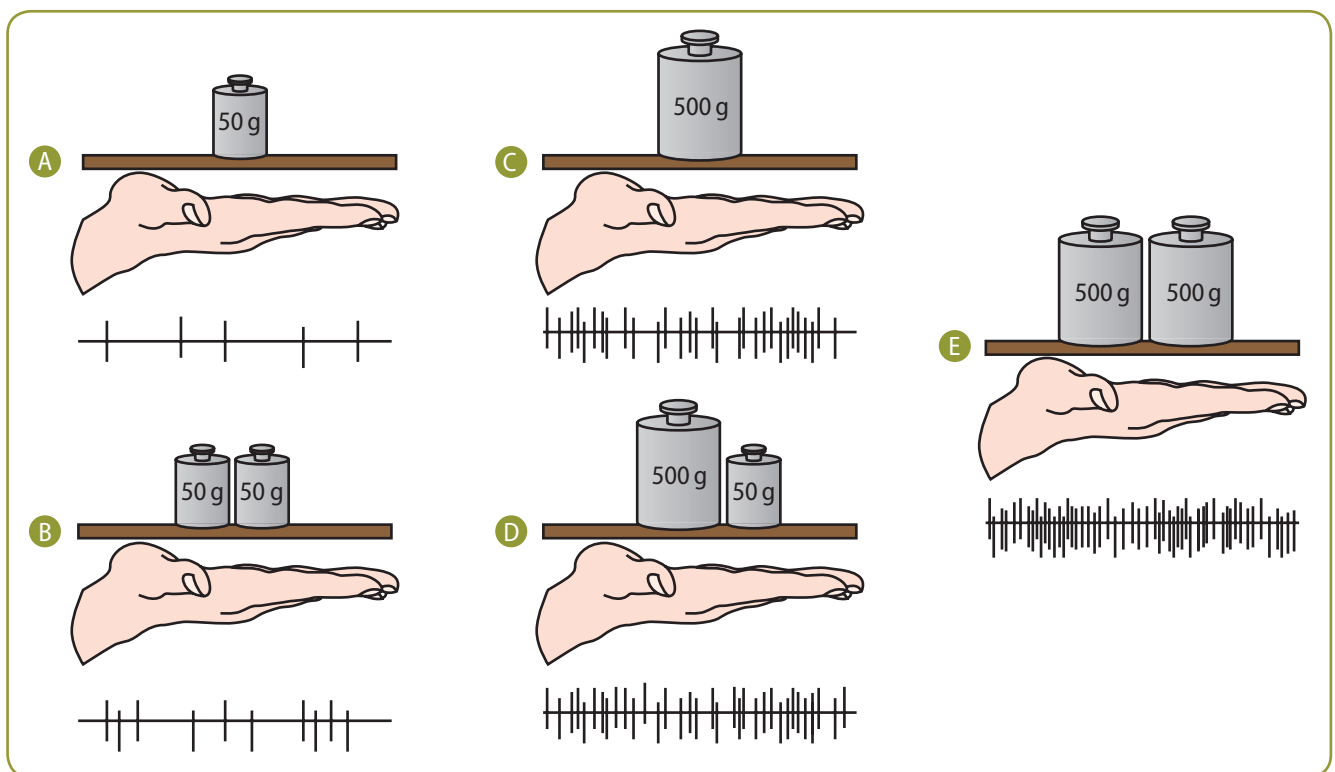



Figura 1.5 - Ao colocarmos um objeto sobre nossa mão com massa de 50 gramas, a discriminação de outro de 100 gramas é tarefa facilmente realizável. Da mesma forma que discriminamos visualmente a frequência dos potenciais aferentes na situação A e B, também o nosso cérebro o faz. Por outro lado, a colocação de um objeto com massa de 500 gramas exige uma diferença maior de estimulação do segundo estímulo para este ser discriminado, como acontece com a frequência de potenciais aferentes em C, D e E.

dos campos receptores periféricos e de um processo de inibição lateral nas vias de condução aferente. O **campo receptor** pode ser conceituado como a **área (ou volume, em alguns casos) de um tecido em que um estímulo pode ativar a resposta de um determinado receptor**.

Assim, temos nas pontas dos dedos campos receptores muito pequenos, que facilitam a discriminação de dois pontos, enquanto em nosso dorso e abdome, os campos receptivos são muito maiores. Uma vez que a estimulação de dois pontos dentro de um único campo receptivo gera uma única sensação, temos a impressão de que estamos sendo tocados em apenas um ponto (ver figura 1.6).

As informações são transmitidas para pelo menos 3 neurônios antes de chegarem ao córtex cerebral, que vai processá-las e gerar a percepção consciente de sermos tocados, e a representação dos campos receptivos periféricos, que naturalmente se superpõem parcialmente na periferia, exibiria uma superposição ainda maior, não fosse o processo de inibição lateral (figura 1.7).

Figura 1.6 - O limiar de discriminação entre dois pontos depende, em primeira instância, do tamanho dos campos receptivos. Nos dedos, esses campos têm diâmetros bem reduzidos, da ordem de 2 mm, enquanto no dorso eles podem chegar a 5 cm de diâmetro.

Nesse processo, os neurônios aferentes emitem prolongamentos colaterais que ativam interneurônios inibitórios, os quais por sua vez, diminuem ou silenciam a atividade dos neurônios seguintes na via de condução. Todavia, esse processo é mais efetivo nas bordas do que no centro da área tocada, possibilitando um "afunilamento" da ativação do córtex cerebral, gerando um **contraste** maior da atividade desta área em relação às demais. A geração de contraste é uma constante nos diversos sistemas sensoriais que possuímos. No Sistema Visual, por exemplo, esse recurso é extremamente importante para uma visão bem definida.

Uma vez sensibilizado o receptor, mesmo a despolarização acima do limiar não garante que a informação continuará a ser enviada ao SNC. O fator limitante é um fenômeno que denominamos **adaptação do receptor**. Ele ocorre sempre que um estímulo tem sua **intensidade mantida constante** sobre o receptor. O processo que dá base ao fenômeno é um aumento progressivo da resistência dos canais iônicos à passagem dos íons, que atenua o potencial eletrotônico (o qual, por sua vez, é base do potencial receptor) e está aliado a uma acomodação dos tecidos associados a alguns receptores, principalmente àqueles que respondem a deformações mecânicas. Como exemplo, temos o **corpúsculo de Paccini**, o qual será melhor abordado no capítulo seguinte, sobre Sistema Somatossensorial, e que serve para o nosso propósito imediato.

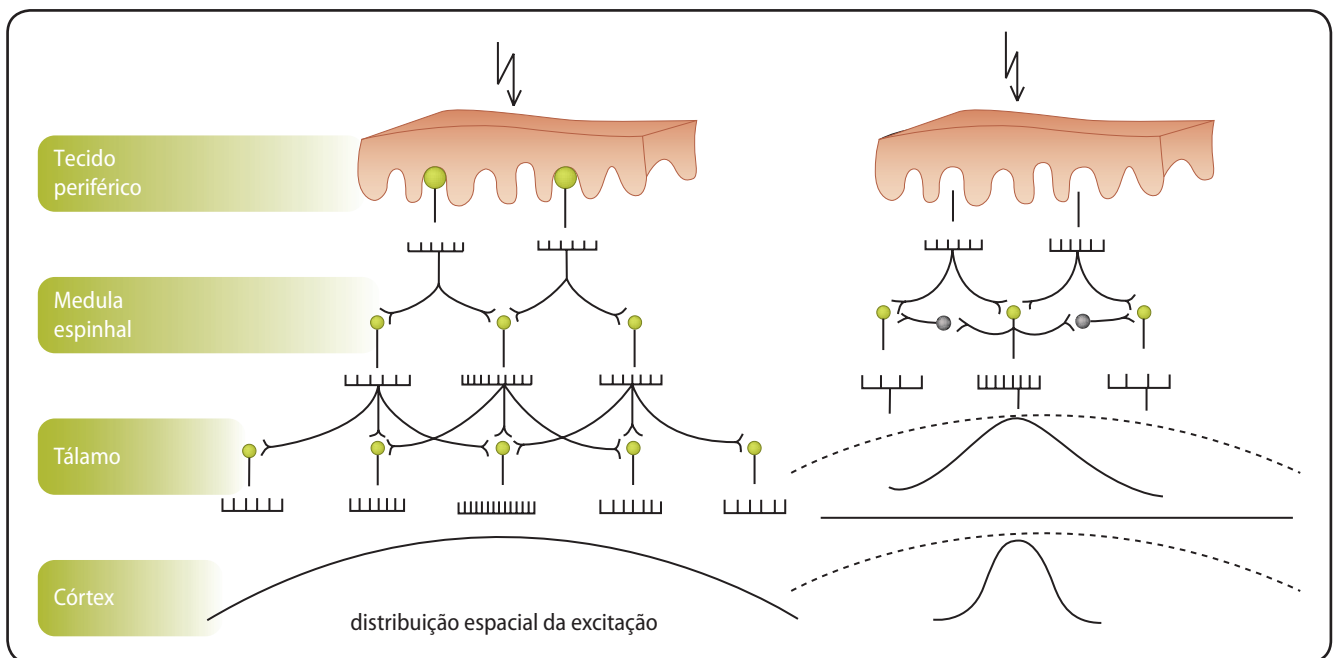



Figura 1.7 - A transmissão das informações sensoriais no SNC passa por um processo de "**inibição lateral**", que otimiza a localização dos estímulos e o reconhecimento de bordas por acentuar os **contrastes** das regiões mais estimuladas em relação às menos estimuladas. Esse processo preserva a atividade neural no centro da via de condução e inibe a atividade na periferia, o que facilita a discriminação da intensidade nas duas regiões.

O **corpúsculo de Paccini** detecta **pressões** nos tecidos, mas se adapta tão rapidamente que serve para identificar apenas o *início* e o *término* de uma deformação (figura 1.8), sendo ideal para detectarmos vibrações. Esse processo ocorre em parte pela diminuição da permeabilidade da membrana na terminação nervosa que se encontra no interior das lamelas, e, também, pela redistribuição

do líquido existente entre as lamelas. Quando isso acontece, a pressão torna-se igual em todos os pontos ao redor da terminação nervosa e a deformação diminui.

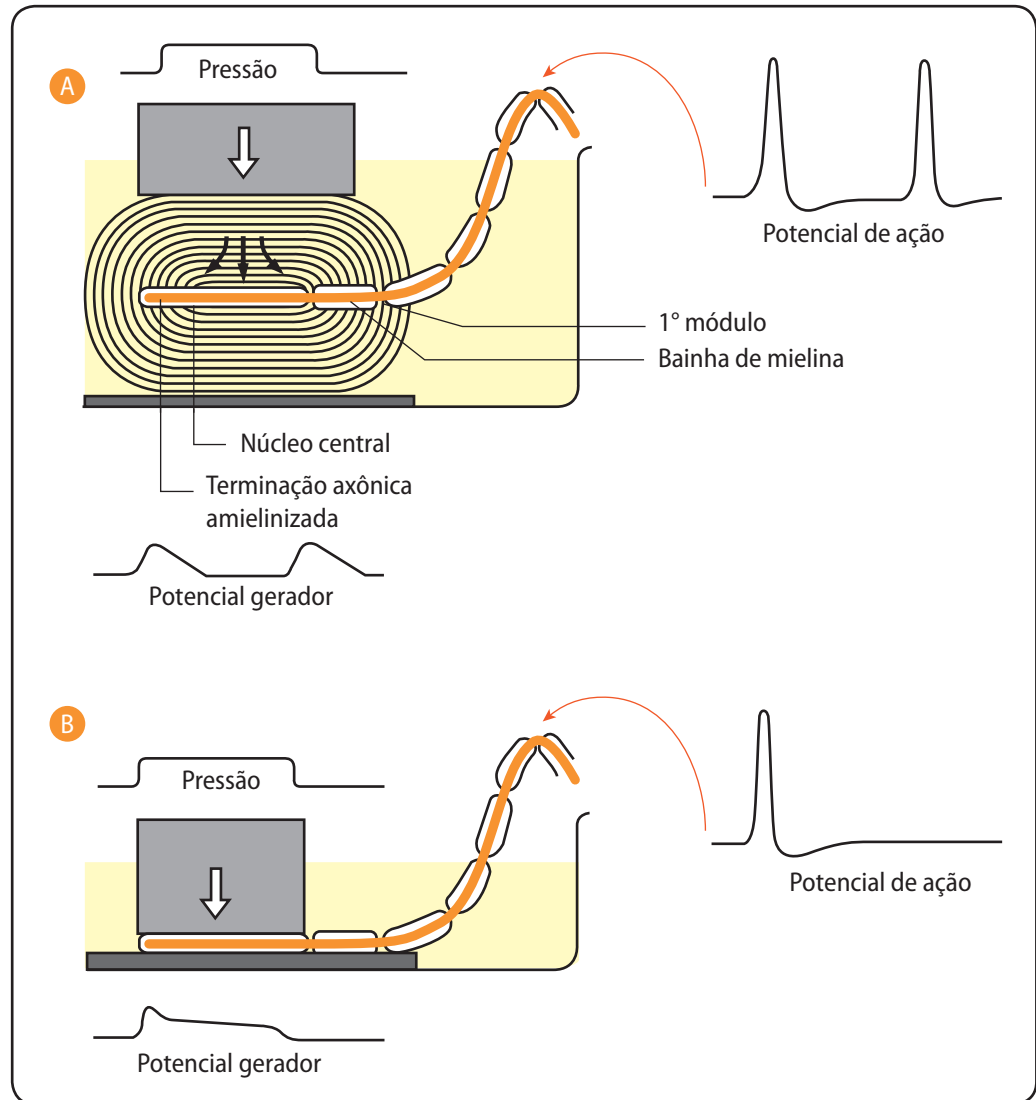



Figura 1.8 - O corpúsculo de Paccini é um receptor de adaptação rápida. No receptor íntegro, com as lamelas presentes ao redor do terminal nervoso central (A), a resposta é breve e ocorre tanto na fase de compressão como na de descompressão, o potencial gerador se adapta muito rapidamente. Quando as lamelas não estão presentes (B), a adaptação é mais lenta, e ocorre apenas um potencial receptor na fase de compressão do terminal nervoso.

1.4.2 Modalidade sensorial

Uma modalidade sensorial é o produto da ativação de um sistema especialmente construído ao longo da evolução, que é utilizado para a geração de uma sensação específica. Atribuiu-se a esse conceito o termo **Teoria da Linha Marcada**. Como exemplo, nós

podemos utilizar o sistema visual (ver figura 1.9), que utiliza os olhos, estruturas receptoras periféricas, associados a uma via de condução nervosa, o tálamo e o córtex visual no lobo occipital.

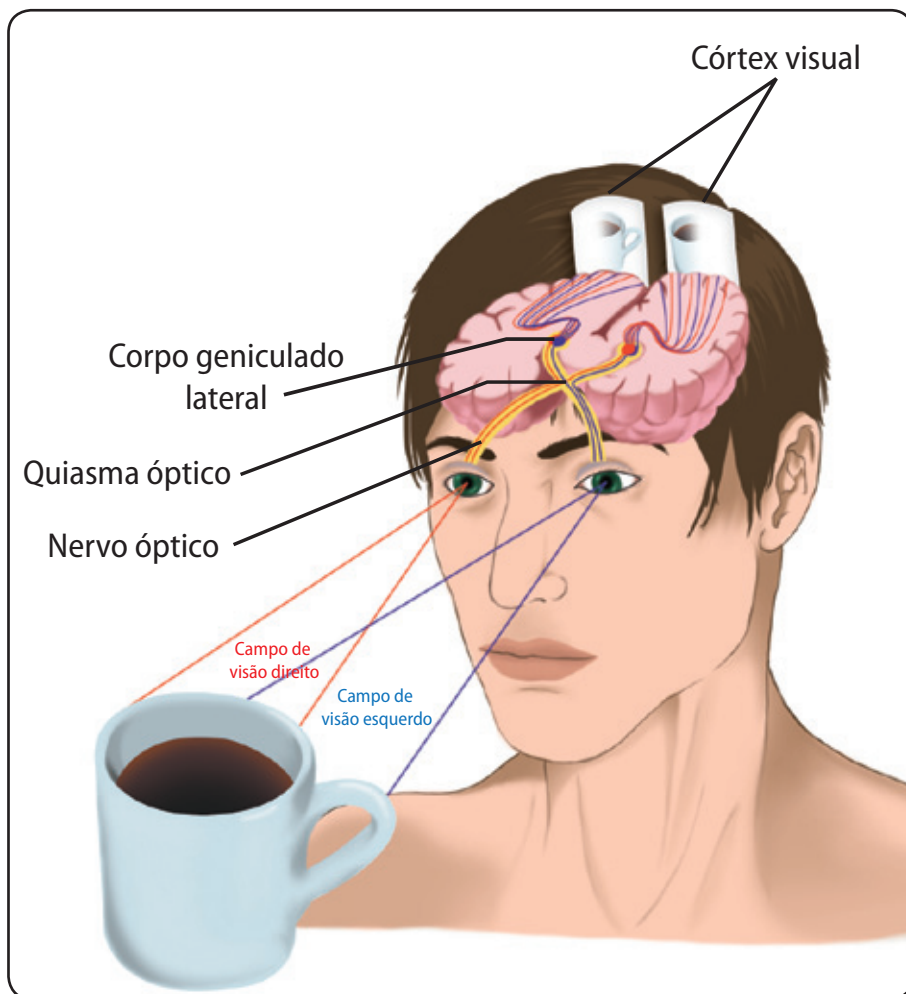



Figura 1.9 - Uma modalidade sensorial está associada aos locais que processam os sinais originados nos receptores. Qualquer ponto dessa via que leve os sinais até o córtex cerebral (excepcionalmente até o tálamo) pode aflorar conscientemente.

Os axônios que compõem esses nervos terminam em uma estrutura do SNC, chamada tálamo, mais especificamente em seus núcleos, denominados *núcleos geniculados* (pois parecem joelhos dobrados) *laterais*. As fibras que partem desses núcleos dirigem-se para o córtex occipital, no pólo posterior dos hemisférios cerebrais. Estes constituem os córtices visuais primários.

Todos os componentes dessa via são ativados para produzir uma sensação de natureza visual, que constitui a modalidade visual. Esse sistema se diferencia daquele utilizado para a produção de uma modalidade auditiva, olfativa ou de outra natureza qualquer.

Esses sistemas integram suas atividades em locais específicos, possibilitando comportamentos motores, como acontece com a visão e a audição, que geram reflexos oculares em direção a uma fonte sonora.

Os circuitos envolvidos na transmissão de um sinal sensorial, porém, não produzem uma modalidade sensorial, e, além disso, cada modalidade sensorial ainda tem suas qualidades, como a visão em cores ou em branco e preto, a detecção de luminosidade ou de movimentos, envolvendo circuitos específicos dentro do próprio sistema visual.

Quando questionamos o que é essencial para uma modalidade sensorial, muitos apontam o receptor como o elemento central. É verdade que em condições naturais ele parece ser essencial, mas isso é decorrência dele estar posicionado no início da cadeia ativada pelo estímulo. Uma pessoa com lesão de retina, por exemplo, torna-se cega porque não pode sofrer a influência dos fótons em qualquer parte do sistema visual sem a ajuda dos receptores. Todavia, se estimularmos artificialmente qualquer parte desse sistema (nervo óptico, núcleos geniculados laterais no tálamo ou córtex visual), todas as sensações geradas serão de natureza visual. Assim, a **enucleação** de um animal, seguida de estimulação do nervo óptico, ainda produzirá como resultado a geração de sensação visual, assim como a estimulação do tálamo ou córtex a partir de correntes elétricas deflagradas por meio de eletrodos.

Enucleação
Retirada dos globos oculares.

1.4.3 Sistema somatossensorial

A sensibilidade somática ou ***somestesia*** compreende um conjunto de submodalidades: pressórica e táctil, térmica, dolorosa e proprioceptiva. Elas têm origem em receptores que podem estar localizados na superfície, como na pele e nas mucosas, ou porções mais internas do corpo, como em músculos, tendões, periósteos, cápsulas articulares e vísceras.

*Originada do grego **soma**, que significa corpo, e **aesthesis**, sensibilidade.*

Existem terminações nervosas livres e neurônios com estruturas acessórias que determinam suas sensibilidades quanto à natureza e intensidade dos estímulos que recebem, ou, ainda, células epiteliais com propriedades receptivas associadas a terminações nervosas (ver figura 1.10).

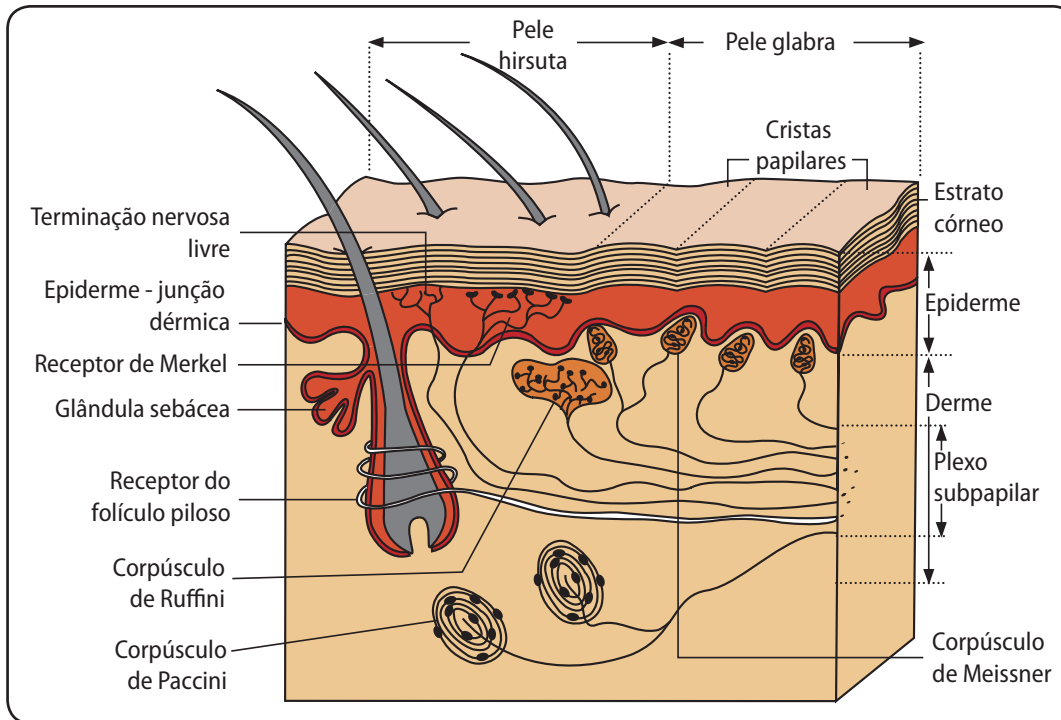



Figura 1.10 - Receptores somestésicos mecanorreceptivos, de temperatura e de dor. Com exceção das terminações nervosas livres que são sensíveis a temperaturas e agentes químicos, podendo sinalizar temperatura ou dor, os outros receptores são mecanorreceptivos.

As informações geradas nos receptores são conduzidas até o SNC através das fibras periféricas primárias, cujos corpos celulares formam gânglios próximos da raiz dorsal da medula espinal (figura 1.11). Essas fibras aferentes possuem velocidades diferentes de condução dos potenciais de ação em decorrência de seus diferentes calibres e graus de mielinização (figura 1.12). As fibras da classe A, por serem mais calibrosas e mielinizadas, possuem maior velocidade de condução e são responsáveis pela condução das sensações de tato, pressão e propriocepção. As fibras da classe C são menos calibrosas, desprovidas de mielina e, por isso, mais lentas, conduzindo predominantemente informações de temperatura e dor.

À medida que as informações são retransmitidas para o SNC, elas contribuem com respostas reflexas e com a percepção consciente do estímulo recebido. O tato fino e a propriocepção consciente são conduzidos rapidamente até o córtex, recebendo a denominação de **sistema epicrítico**. O sistema que conduz a sensibilidade térmica, dolorosa e de tato com baixo poder discriminativo, mais lento e com baixa localização espacial, recebe a denominação de **sistema protopático.**

Figura 1.11 - A aferência cutânea para a medula espinal é feita através da raiz dorsal, onde o gânglio dorsal aloja os corpos celulares de neurônios pseudo-unipolares que se dirigem tanto para a periferia, como para o SNC. (Adaptado de BEAR; CONNORS; PARADISO, 2002)

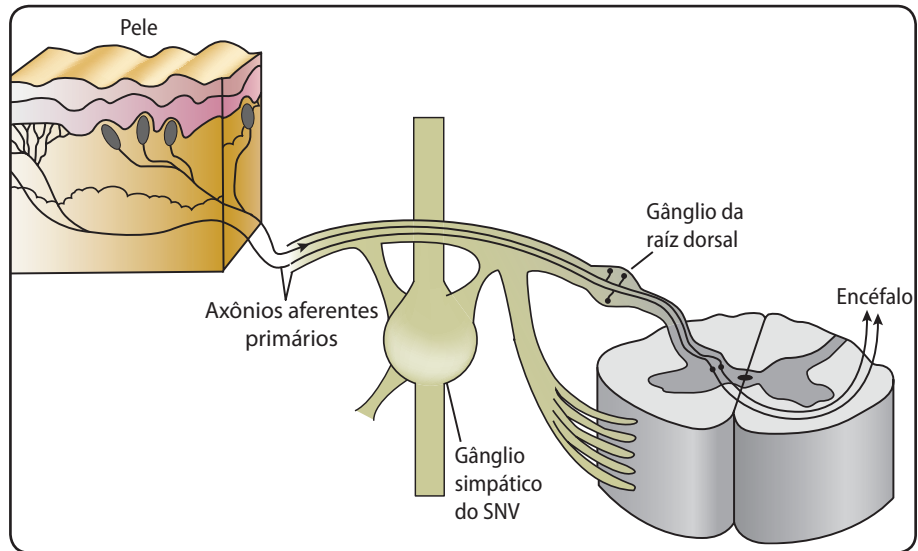



Figura 1.12 - Fibras mais calibrosas e com maior grau de mielinização conduzem as informações aferentes em velocidades maiores que as das fibras mais delgadas e menos mielinizadas. O sistema epicrítico utiliza predominantemente as fibras mais velozes, enquanto o protopático utiliza mais as fibras mais lentas.

A região posterior da cabeça, pescoço e restante do corpo tem uma inervação que se distingue da inervação da face. Os neurônios periféricos do corpo penetram na medula espinal pelos espaços intervertebrais, carregando informações coletadas em faixas da superfície corporal chamadas de dermátomos (figura 1.13).

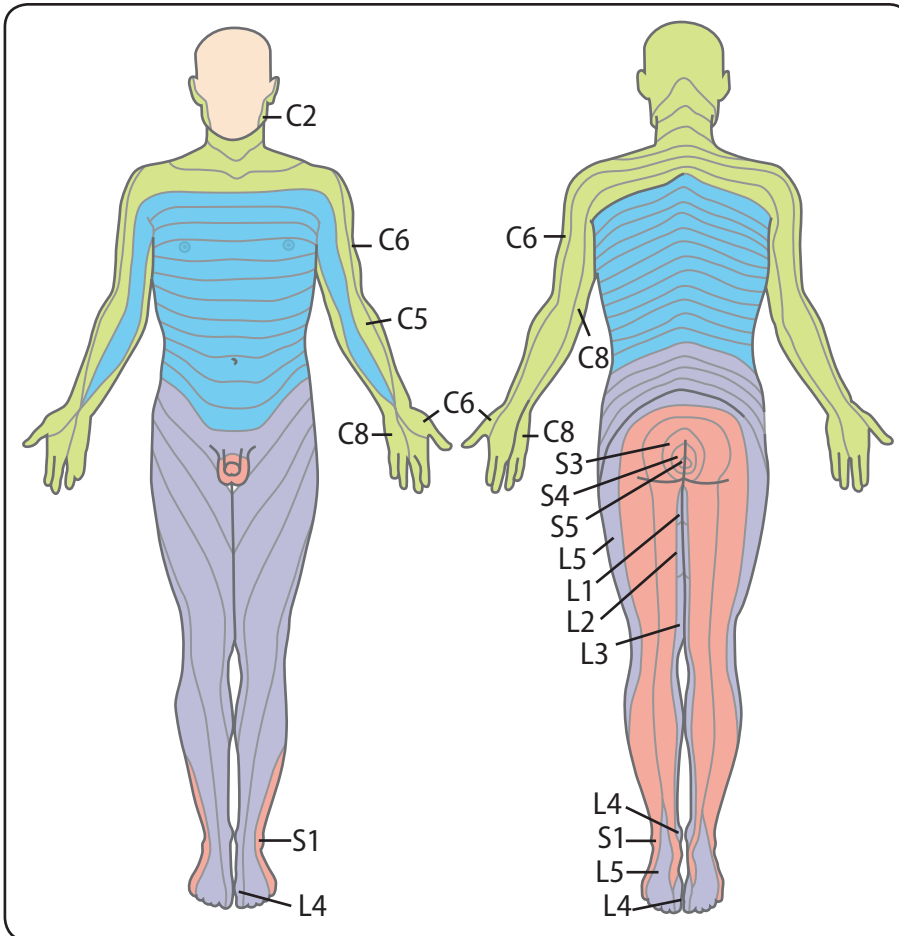



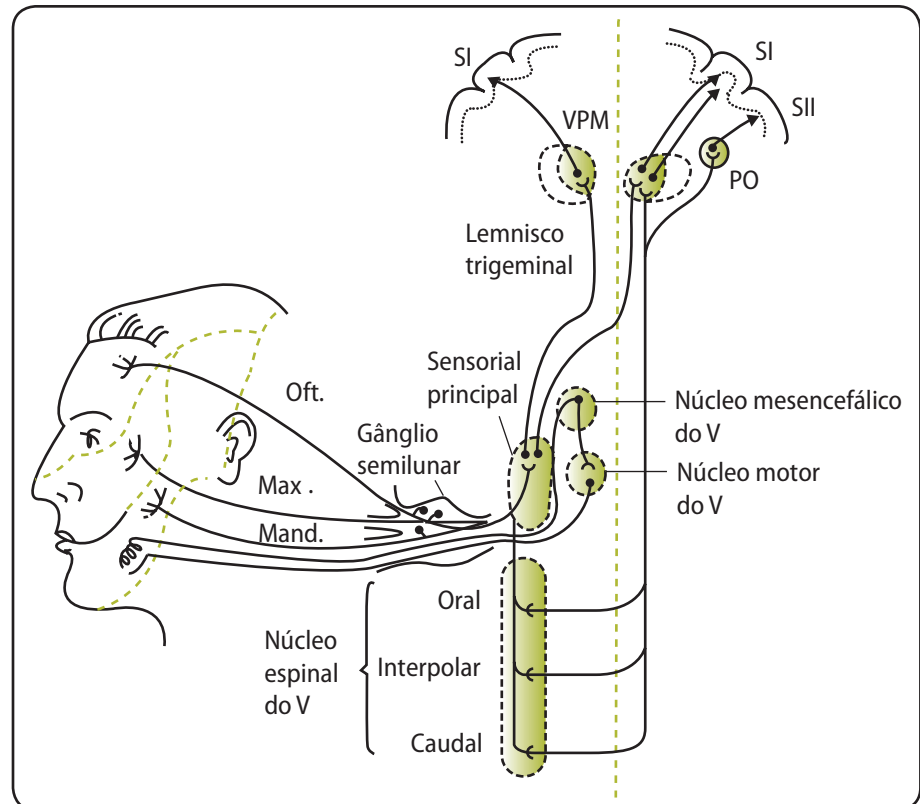
Figura 1.13 - As fibras periféricas que penetram por um espaço intervertebral levando a sensibilidade somática ao SNC inervam predominantemente determinadas faixas da superfície corporal, denominadas de dermátomos.

O nervo **trigêmio** ou quinto par craniano, com os seus ramos *oftálmico, mandibular* e *maxilar*, é responsável pela inervação da face, da porção superior da cabeça, da parte da dura-máter e da cavidade oral, incluindo os dois terços anteriores da língua, periodonto, polpa dentária e gengiva. As informações são enviadas diretamente ao tronco cerebral, nos núcleos principal, mesencefálico e espinal do trigêmio (figura 1.14).

Mecanorrecepção e receptores somáticos

As sensibilidades pressórica e tátil são modalidades *mecanorreceptivas* que, via de regra, baseiam-se no aumento da condutância aos cátions e na despolarização em receptores que podem ser muito diferentes. Dentre esses receptores temos:

a) **Terminações nervosas dos folículos pilosos**: o arqueamento dos pelos produz deformação em uma terminação livre enrolada em seu bulbo (figura 1.10). Essa terminação é parte de uma fibra calibrosa e mielinizada (Aβ) que responde ao toque no pelo;

Figura 1.14 - O nervo trigêmio (V) ou quinto par de nervos cranianos é responsável pela sensibilidade somática da face e cavidade orofaríngea. Os núcleos no tronco cerebral retransmitem as informações para o tálamo, que as retransmite ao córtex. Outras informações podem participar de reflexos construídos nos próprios núcleos do V, como na projeção do núcleo mesencefálico para o núcleo motor. SI = área somática primária; SII = área somática secundária; PO = área posterior do tálamo. (Adaptado de PATTON et al, 1989)

b) **Terminações nervosas livres:** são morfologicamente semelhantes e sensíveis aos estímulos mecânicos, térmicos ou químicos, e podem gerar as sensações de pressão, calor, frio ou dor. São encontradas em praticamente todos os tecidos do organismo, possuem fibras de pequeno calibre que podem ser mielínicas ou amielínicas (Aδ, C) (figura 1.10);

c) **Corpúsculos de Paccini**: terminações nervosas encapsuladas por um conjunto de lamelas conjuntivas (figura 1.10). Os corpúsculos são associados a fibras Aβ, podendo ser encontrados na derme, no periósteo, peritônio e em diversas vísceras. O processo de adaptação é extremamente rápido, de forma que o receptor sinaliza apenas a fase de compressão e de descompressão do tecido (figura 1.10). São estimulados eficientemente apenas por estímulos que variam muito no tempo, como estímulos vibratórios;

d) **Corpúsculos de Meissner**: são mecanorreceptores de adaptação rápida, associados a fibras do tipo Aβ (figura 1.10) que se enovelam no interior de um invólucro conjuntivo. Esses receptores são encontrados principalmente na transição da derme com a epiderme, da **pele glabra**. Acredita-se que

Pele glabra
Desprovida de pelos.

esses corpúsculos, juntamente aos de Paccini, colaborem para a detecção de rugosidade das superfícies, por terem adaptação muito rápida (figura 1.15);

e) **Discos de Merkel:** são terminações nervosas de fibras mielínicas, e formam discos que se associam a ***células de Merkel*** (figura 1.10). Essas células estabelecem um contato sináptico, onde a célula de Merkel transfere a informação para a fibra aferente mielínica do tipo Aβ. Os **discos de Merkel** (porção sináptica nervosa) são encontrados tanto na epiderme da pela glabra como na da **pele hirsuta**, respondendo de forma tônica à compressão da pele (figura 1.15). Estão envolvidos com o processamento de tato e pressão contínuos na investigação da forma dos objetos;

São células epiteliais que possuem vesículas secretoras em seu interior.

Pele hirsuta
Provida de pelos.

f) **Corpúsculos de Ruffini**: são arborizações terminais de fibras do tipo Aβ inseridas em uma cápsula fibrosa rica em colágeno (figura 1.10), situada profundamente na derme. Por estar preza à derme por fibras colágenas e ter adaptação lenta ou tônica (figura 1.15), informa não apenas a velocidade e o grau de deformação da pele, mas também o tempo em que ela fica deformada. Esse processamento é importante para a percepção da posição das partes do corpo entre si, quando auxiliada por outros receptores;

g) **Bulbos de Krause:** aparecem em cadeia nas bordas da pele como nas mucosas, ao redor dos lábios e na genitália. São compostos por terminações encapsuladas de fibras Aβ, com função não definida.

O tamanho dos campos receptivos qualifica a sensibilidade somática. Receptores de *Meissner* e de *Merkel* possuem *campos receptivos pequenos*, tamanho ideal para uma discriminação espacial e mais refinada que aquelas geradas pelos receptores de *Paccini, Ruffini* ou por algumas *terminações nervosas livres* mecanorreceptivas. Além disso, os campos receptivos nos dedos e nos lábios são menores do que aqueles encontrados em outras partes do corpo (figura 1.16).

Termorrecepção

O corpo humano possui terminações nervosas livres (sem especializações morfológicas) devotadas à detecção de temperatura e

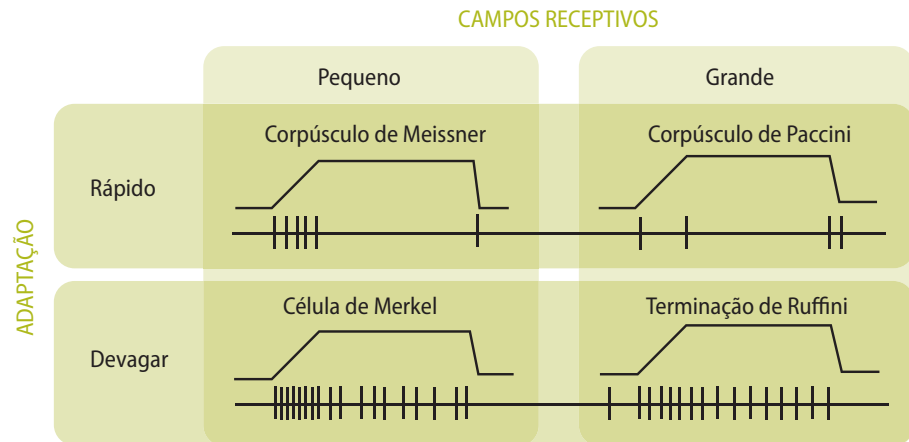



Figura 1.15 - Os receptores somáticos possuem velocidades diferentes de adaptação, o que contribui para a percepção de diferentes características do meio ambiente. O corpúsculo de Paccini, com sua adaptação extremamente rápida, presta-se a evidenciar toques ou vibrações, juntamente com o corpúsculo de Meissner. O corpúsculo de Merkel possui adaptação intermediária, e se presta para a abordagem da forma de objetos. O corpúsculo de Ruffini tem adaptação lenta e é útil na cinestesia.

Temos que relevar o fato de que são referidas as temperaturas dos tecidos e não do meio ambiente.

que podem ser discriminadas funcionalmente. Algumas são ativadas em ***temperaturas*** próximas de 25°C, pelo que são denominadas *receptores para o frio*, enquanto outras respondem melhor a temperaturas entre 40°C e 45°C, denominadas *receptores para o calor*, conforme podemos observar pela figura 1.17. Essa figura ainda nos mostra que nos tecidos, quando se encontram a temperaturas acima de 45°C ou abaixo de 10°C, outras terminações, que geram a sensação de dor, passam a ser ativadas.

Temos, portanto, receptores de dor ativados por extremos de temperatura. Os receptores de temperatura possuem campos receptivos pequenos e densidade maior na pele glabra das mãos e dos lábios, embora estejam presentes por todo o corpo. A sensação térmica sofre adaptação expressiva em curto prazo e só é bem localizada quando acompanhada de outros estímulos, principalmente os mecânicos.

Como área isenta de inervação algésica temos o parênquima do SNC, embora nociceptores estejam presentes nas meninges e nos vasos sanguíneos que irrigam esse tecido. Perifericamente são isentos de nociceptores a parte central da mucosa das bochechas, a língua posterior, a úvula inferior e o parênquima do fígado (mas não a sua cápsula, motivo pelo qual pugilistas têm o fígado como alvo).

Nocicepção e dor

O corpo humano possui terminações nervosas livres que são denominadas *nociceptores* ou *receptores algésicos,* e que, quando estimuladas, geram a sensação de dor. Elas se distribuem por todo o organismo, com algumas raras ***exceções***. A densidade de receptores algésicos não é alta na maior parte dos tecidos, mas, quando

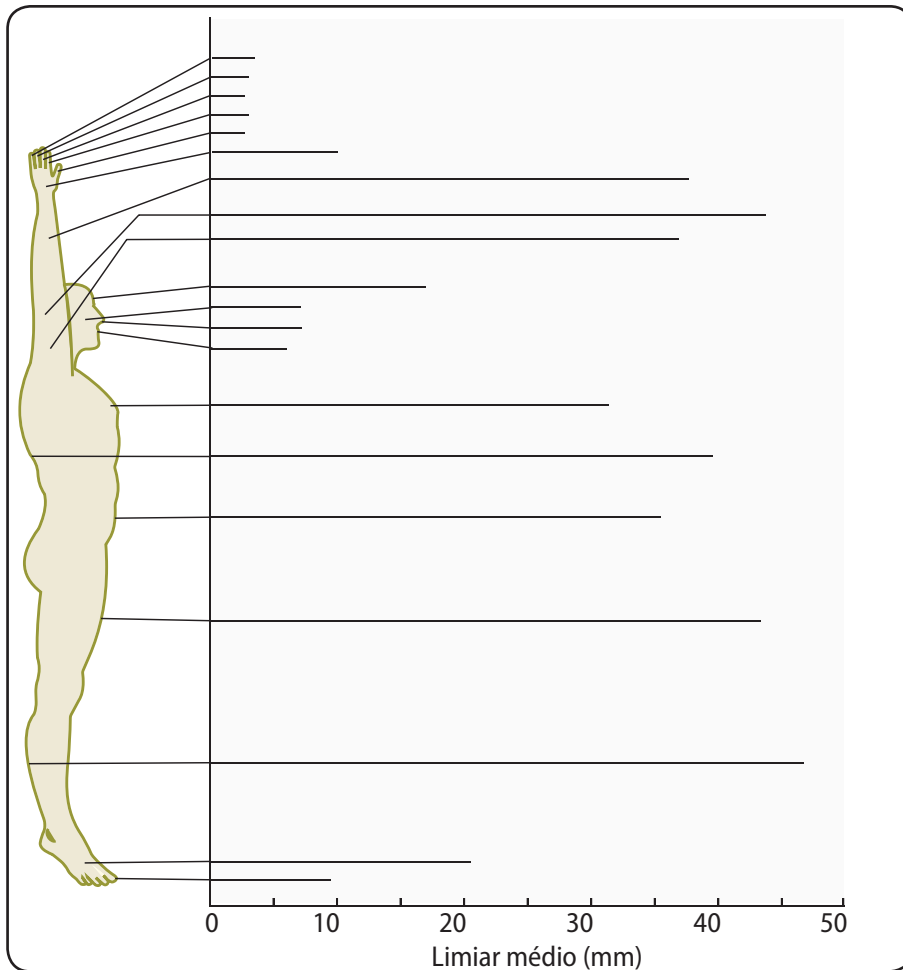



Figura 1.16 - Os limiares de resolução espacial são diferentes ao longo de nossa superfície corporal; enquanto nos dedos eles variam de 1 a 2 milímetros, nos braços, pernas e dorso podem atingir 40 milímetros ou mais. (Adaptado de KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2000, p. 436)

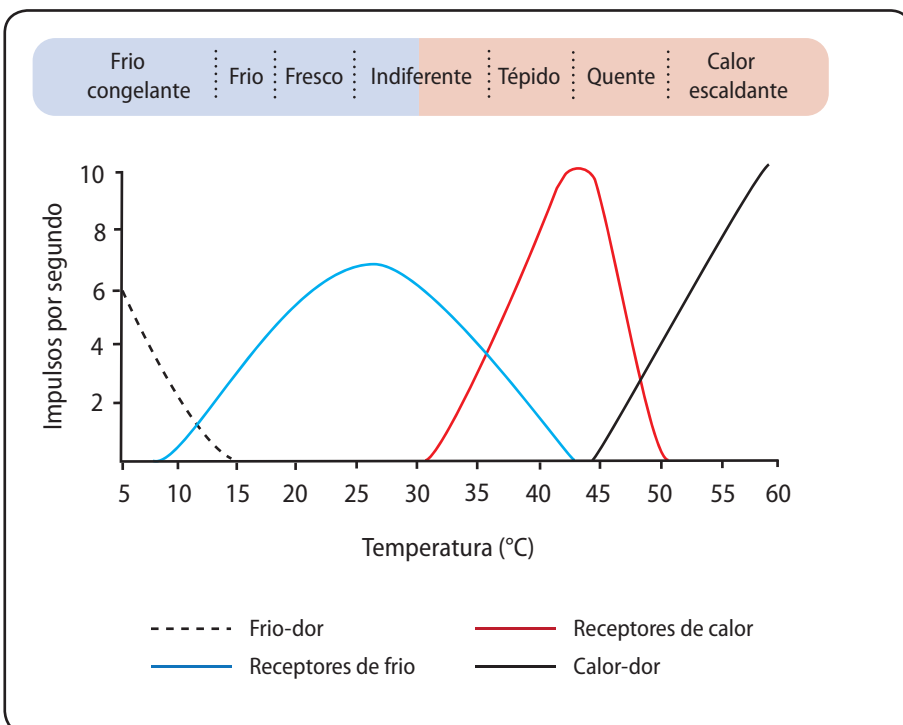



Figura 1.17 - Sensibilidade dos receptores para calor e frio representada pela atividade na fibra aferente. Nos extremos de temperatura receptores respondem ao calor e ao frio, mas a sensação gerada é de dor. (Adaptado de GUYTON et al, 2000, p. 525)

o estímulo doloroso é aplicado sobre uma superfície ampla, as respostas podem ser somadas, causando dores intensas. Esse processo é bastante evidente nas vísceras, onde perfurações e cortes geralmente não geram dor, ao contrário das distensões de áreas amplas, que geram dores intensas.

O mecanismo de transdução nos receptores algésicos envolve a resposta a estímulos mecânicos ou térmicos, caracterizando os receptores unimodais, enquanto aqueles que respondem a estímulos de mais de uma natureza (mecânicos, térmicos ou químicos) são considerados polimodais. O que eles têm em comum é um limiar alto, e assim, despolarizam apenas com estímulos intensos, que promovam ou possam vir a promover lesão tecidual.

A dor nem sempre tem uma origem na ativação dos receptores periféricos. Ela pode ser gerada por injúria na sua **via de condução**, nos **nervos periféricos**, ou no **SNC**, sendo denominada de **dor neuropática**.

Sensibilização dos nociceptores

Quando um tecido é agredido, os estímulos induzem a despolarização dos nociceptores. O potencial de ação na fibra aferente propaga-se para as outras ramificações da mesma fibra (figura 1.18), induzindo a liberação de peptídeos. Essas substâncias contribuem com um processo inflamatório e de edema no local, onde seus mediadores diminuem o limiar das membranas dos nociceptores ao seu redor. De uma forma indireta, subprodutos das membranas celulares lesadas, como prostaglandinas, prostaciclinas e leucotrienos, direta ou indiretamente diminuem o limiar dos nociceptores.

A diminuição do limiar favorece a ativação em especial das fibras do tipo C, processo que denominamos de **hipersensibilidade à dor ou hiperalgesia**. A hiperalgesia pode intensificar a dor ocasionada pelos estímulos nocivos, neste caso denominada *hiperalgesia primária*, ou pelos estímulos inócuos, gerando alodínia, ou ainda, a *dor espontânea*. Algumas vezes a hipersensibilidade pode induzir atividade tônica nas fibras nociceptivas, que passam a promover dor espontânea.

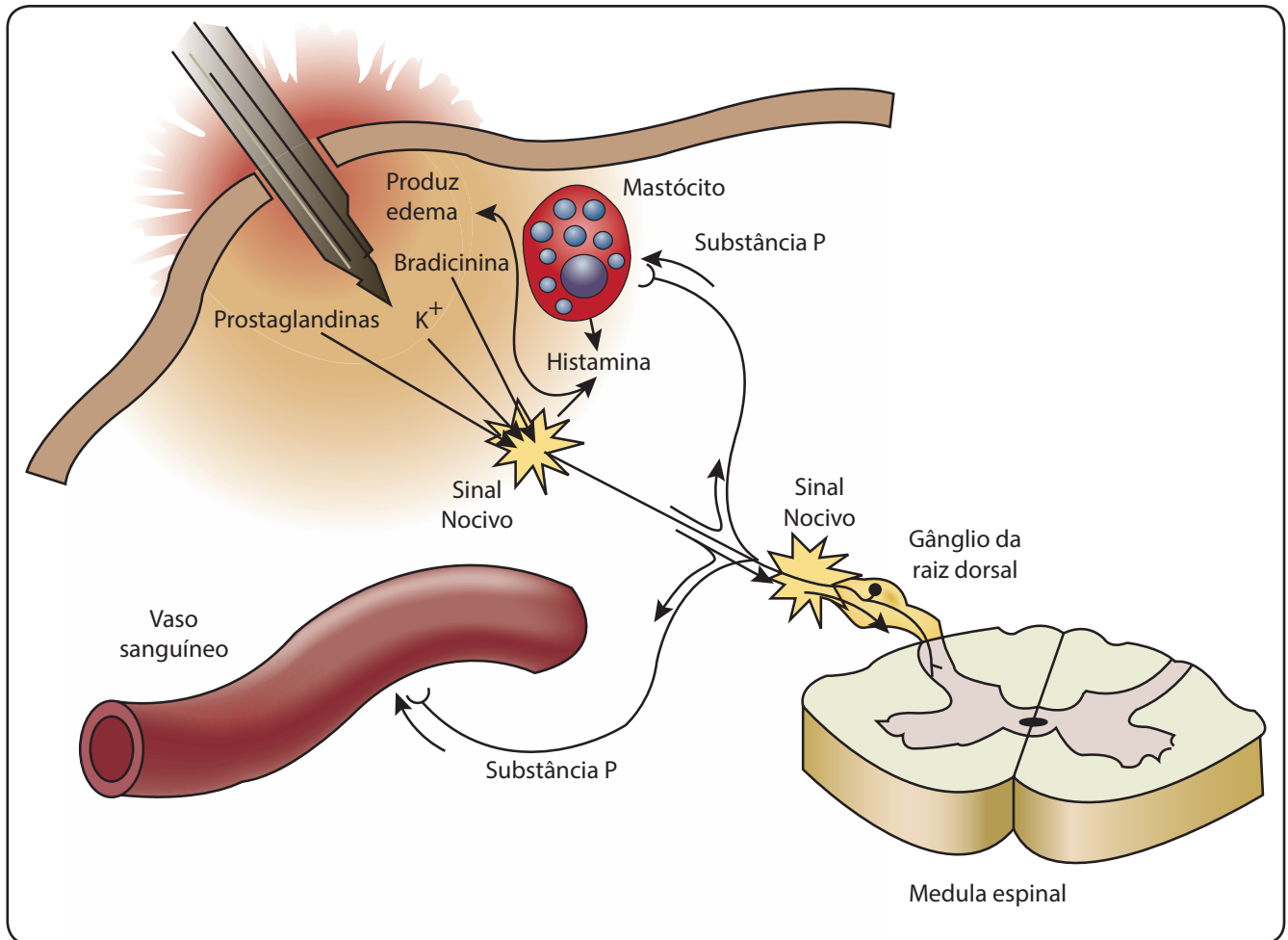



Figura 1.18 - Fatores químicos sensibilizam os receptores de dor. Alguns são derivados da lesão celular e outros do processo inflamatório que se instala sob influência de neuropeptídios, como a substância P, liberados pelas terminações nervosas.

Dor aguda ou rápida e dor crônica ou lenta

Os nociceptores das terminações Aβ e Aδ são receptores responsáveis pela geração da chamada **dor aguda, rápida ou primária**; é a dor que aparece pela ação direta do estímulo sobre o receptor quando o tecido é cortado, golpeado, ou submetido a temperaturas extremas. Os receptores do tipo A geram dor primária que pode ser sentida 0,1 segundo após a apresentação do estímulo, e cessa apenas com a sua interrupção. Portanto, a adaptação é ausente ou muito discreta nesse tipo de receptor. A dor aguda não é gerada na maior parte dos tecidos profundos do corpo.

A dor lenta ou crônica é gerada pela estimulação de fibras do tipo C, recebendo também os nomes de **dor pulsante (ou latejante), em queimação ou nauseante**. Ela é decorrente da ação de **elementos químicos liberados pelo tecido lesado ou por agentes**

Alonídia

Definimos como **alodínia táctil** a resposta dolorosa ao toque pelas roupas ou por objetos do meio ambiente, e como **alodínia térmica** a resposta dolorosa ao frio ou ao calor moderado. Tais tipos de alodínia podem ocorrer após a exposição do corpo prolongada ao sol, ou nos tecidos edemaciados, quando o toque ou mudanças de temperatura geram dor.

pro-inflamatórios nas terminações receptoras. Esse tipo de dor gera um sofrimento mais prolongado e não é precisamente localizada.

Modulação da dor

Influência da emoção sobre a dor

A dor tem por função indicar efeitos lesivos sobre o organismo. Todavia, no homem, mais do que qualquer outra modalidade sensorial, a dor é modulada pelas emoções e pelos pensamentos. A própria definição da dor incorpora tal característica:

> *Dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada ao dano tecidual real ou potencial, descrita em termos desse dano. (Cf. IASP, [1999])*

Embora essa definição esteja correta, a universalidade de seus termos pode ser questionada pelo fato de que a **experiência** e a **constituição** particular de cada indivíduo determinam sensibilidades e reações diferentes à dor. Nem sempre a reação do indivíduo ocorre no sentido de promover um bloqueio da dor. Em algumas situações, sua condução pode ser facilitada. A diferença reside na maneira pela qual substratos neurais do encéfalo processam as informações de dor, pelo significado emocional que ela tem, e até mesmo pelo fato da pessoa ser estimulada por um ato motor voluntário dirigido para a região manipulada ou receber o estimulo passivamente.

Controle da dor pela teoria da comporta

É postulado pela chamada **Teoria da Comporta** que as fibras de grosso calibre, como as responsáveis pela mecanorrecepção de baixo limiar, estimulam interneurônios inibitórios na medula espinal que bloqueiam o repasse dos sinais da dor (figura 1.19). Por esse motivo, ao sermos picados por um inseto, massageamos a região, aliviando a dor. O prurido, gerado em receptores do tipo C, pode ser bloqueado tanto pelo tato como pela dor. O mesmo mecanismo parece envolvido com a analgesia induzida pela *estimulação elétrica transcutânea do nervo* (ou ***TENS***), e é muito utilizado em sessões de fisioterapia, embora o efeito prolongado da aplicação dessa técnica sugira também um efeito supraespinal.

Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation

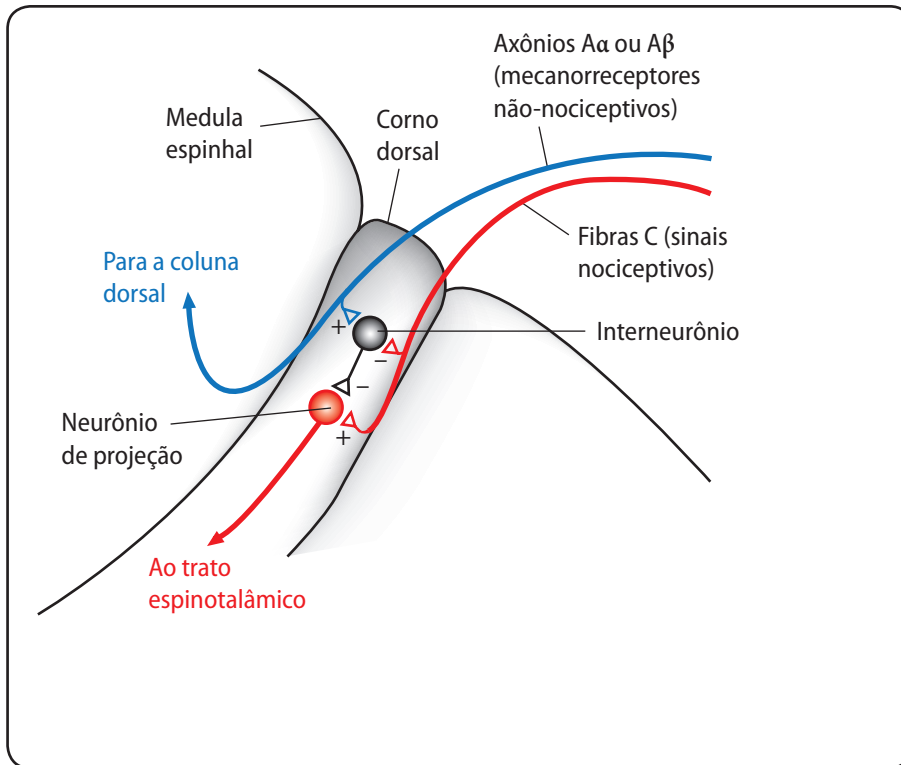



Figura 1.19 - Convergência dos aferentes nociceptivos e mecanorreceptivos de baixo limiar no corno posterior da medula espinal. A ação dos mecanorreceptores e de interneurônios inibitórios sobre a aferência nociceptiva dá suporte à Teoria da Comporta, de inibição da dor. (Adaptado de LENT, 2002, p. 324)

Dor referida

Durante o desenvolvimento embrionário, estruturas dispostas ao longo do eixo corporal, chamadas de segmentos dermatoméricos, diferenciam-se em tecidos que se distribuem abaixo do epitélio ou entre as vísceras. Embora afastadas, essas estruturas preservam, no SNC, os seus pontos de inervação muito próximos. Essa convergência possibilita que a aferência nociceptiva de uma víscera facilite a condução da sensibilidade nociceptiva de uma área da superfície corporal. Assim, a dor gerada pela isquemia do miocárdio é referida como uma dor presente na porção superior do tórax e braço (figura 1.20).

Transmissão ascendente da sensibilidade somatossensorial

Transmissão da sensibilidade mecanorreceptiva de baixo limiar: sistema da coluna posterior-lemnisco medial e via trigeminal

As fibras mecanorreceptivas de baixo limiar que conduzem as sensações proprioceptivas de tato e pressão epicríticos da maior parte de nosso corpo entram na medula espinal pelas raízes posteriores (figura 1.21). As fibras primárias dividem-se lançando

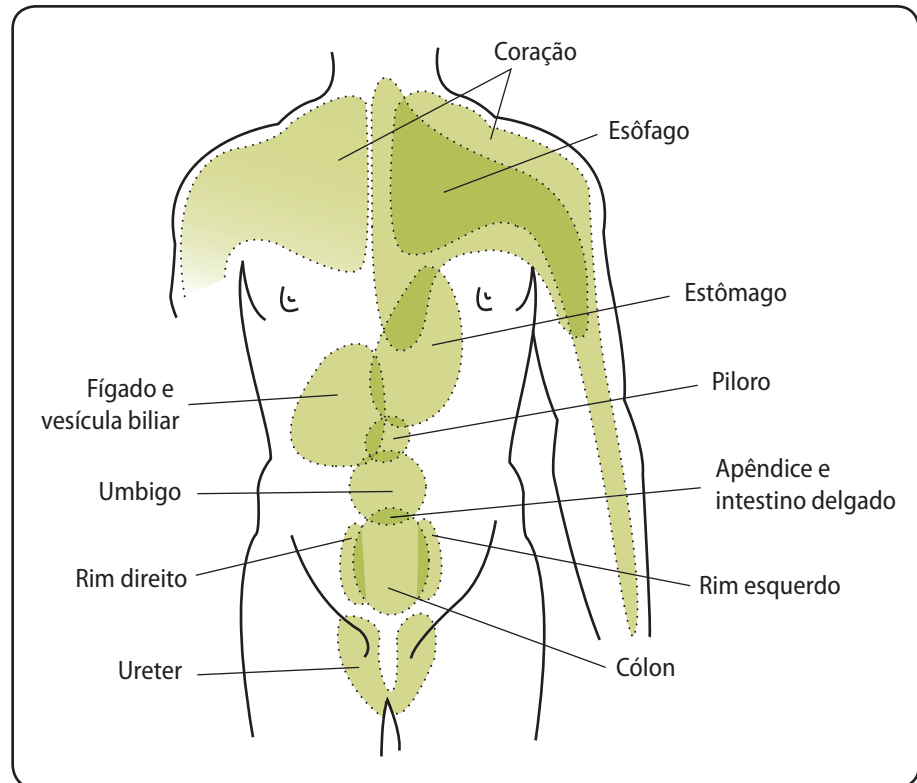



Figura 1.20 - Localização da dor referida em áreas cutâneas, gerada pela estimulação nociceptiva das vísceras. (Adaptado de GUYTON; HALL, 2002, p. 522)

ramos que penetram no corno posterior, mediando reflexos espinais. Outros ramos formam fibras secundárias que compõem a **coluna dorsal**, situada entre os cornos posteriores, ou que originam feixes de fibras que se projetam para o cerebelo, os feixes **espino-cerebelares**. Todavia, a maior parte dos ramos colaterais das fibras primárias ascende a medula espinal, na coluna dorsal, até o tronco cerebral. O comprimento dessas células pode ser de mais de um metro e meio, se considerarmos as terminações periféricas que inervam o pé e os seus ramos centrais, que terminam na transição entre o tronco cerebral e a medula espinal.

No bulbo, as fibras primárias contatam as fibras de projeção secundária, que cruzam a linha média, formando o ***lemnisco medial***. No diencéfalo, o lemnisco medial termina no **tálamo somatossensorial** ou complexo nuclear ventro-póstero-lateral (VPL) do tálamo (figura 1.22).

Trato arqueado que ascende pelo tronco cerebral contralateral. Suas fibras se dispõem em forma de fita em uma posição medial no tronco cerebral, recebendo por isso, a denominação de lemnisco medial.

As informações mecanorreceptivas de baixo limiar da face e porção superior da cabeça são conduzidas pelas raízes do trigêmio,

penetrando no tronco cerebral no nível da ponte (estrutura entre o mesencéfalo e a medula oblonga). As fibras Aβ contatam os neurônios de segunda ordem no **núcleo principal do trigêmio** (figura 1.14), que se juntam às fibras do lemnisco medial, a partir de onde a mecanorrecepção epicrítica dos dois sistemas é conduzida ao tálamo somatossensorial. Enquanto as fibras do lemnisco medial terminam de forma mais expressiva no VPL do tálamo, as fibras do trigêmio projetam-se predominantemente para a **região ventro-póstero-medial (VPM) do tálamo**.

As informações proprioceptivas da gengiva e da musculatura mastigatória são conduz das até o **núcleo mesencefálico do trigêmio**, o qual, pela sua conexão com o **núcleo motor do trigêmio**, pode desencadear reflexos mandibulares como o fechamento ou abertura da boca.

Transmissão da sensibilidade algésica, de temperatura e tato protopático: Sistema ântero-lateral e via trigeminal

As informações protopáticas de tato e pressão, de dor, cócegas, prurido, temperatura e de sensações sexuais são conduzidas na medula espinal por vias ascendentes mais complexas, denominadas de sistema ântero-lateral. Entre os seus componentes estão: o **trato espinotalâmico** (figura 1.21), o trato espinorreticular e o trato espinomesencefálico (não representados aqui). Suas projeções são mais difusas do que o sistema do cordão posterior-lemnisco medial e se projetam não apenas para o tálamo, mas também para o tronco cerebral e o cérebro.

As fibras primárias que conduzem as informações térmicas e de dor para a medula espinal sobem ou descem alguns segmentos na medula espinal e contatam neurônios de projeção de segunda ordem, que cruzam a linha média pela comissura anterior da medula espinal, ascendendo pelo seu quadrante ântero-lateral diretamente até o tálamo. A via espinotalâmica ântero-lateral conduz as sensações de temperatura e o tato grosseiro até o complexo ventro-basal do tálamo. A aferência nociceptiva é conduzida principalmente para os núcleos intralaminares do tálamo, e esse processo é intermediado pelos núcleos reticulares do tronco cerebral. As projeções difusas que partem dessas áreas talâmicas para o córtex são responsáveis pela modulação dos níveis de alerta do indivíduo.

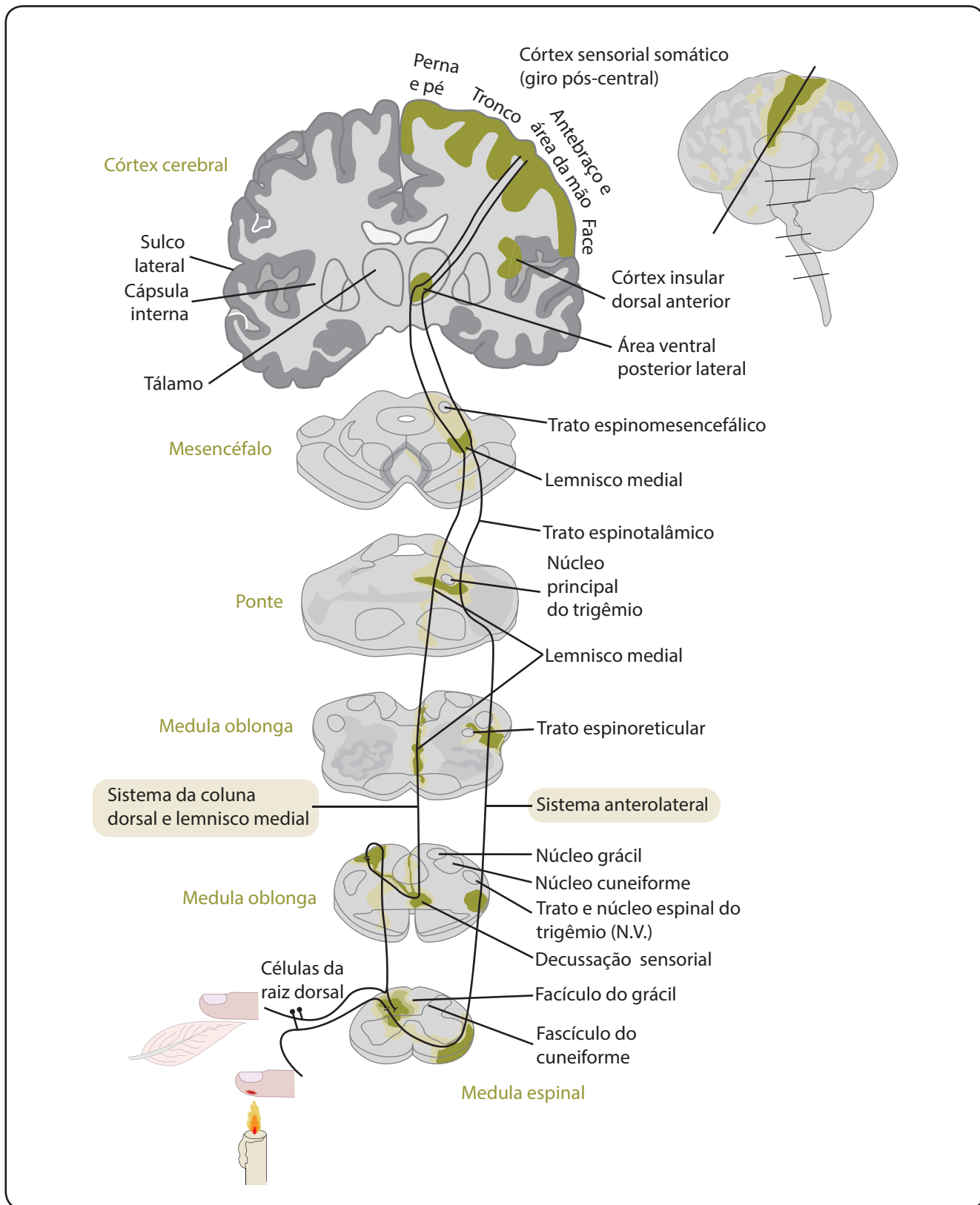



Figura 1.21 - Tratos da coluna dorsal-lemnisco medial e da via espinotalâmica ântero-lateral, condutores das sensibilidades somáticas epicríticas e protopáticas. (Adaptado de KANDEL et al, 2000, p. 446)

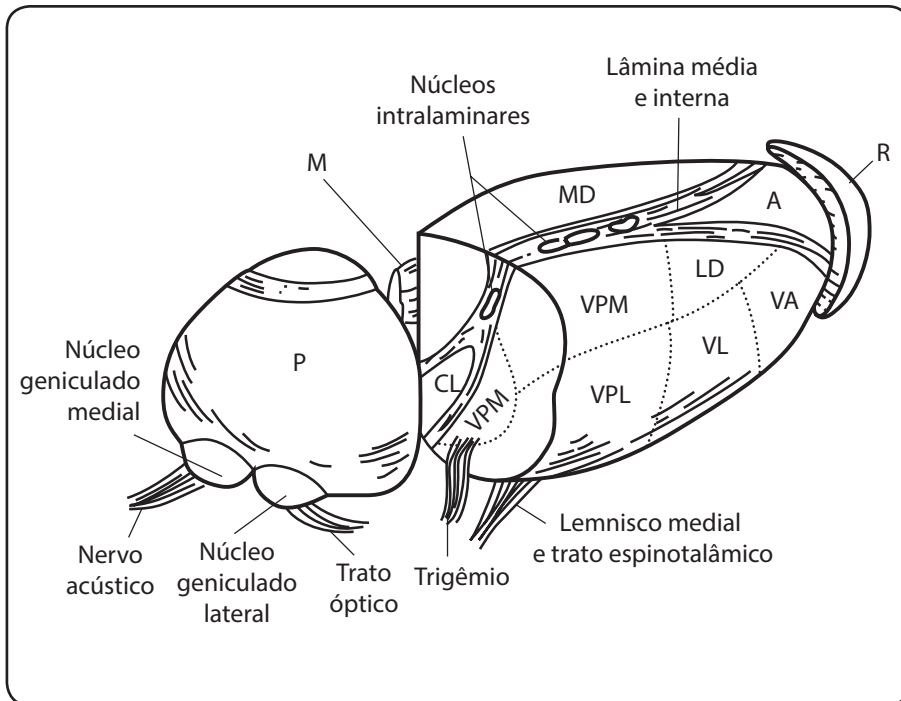



Figura 1.22 - O tálamo é atravessado por lâminas de fibras de passagem. As regiões mais externas são filogeneticamente mais recentes e processam as sensações somáticas mais elaboradas, como o tato epicrítico e a propriocepção. As áreas mais mediais processam as sensações menos elaboradas, como o tato protopático, a temperatura e a dor.

A aferência nociceptiva e de temperatura provenientes do nervo trigeminal são conduzidas até o **núcleo espinal do trigêmio** por fibras que compõem o trato espinal do trigêmio. Esse núcleo possui três divisões: oral, interpolar e caudal. As informações nociceptivas são conduzidas até suas divisões caudal e interpolar, de onde partem fibras que cruzam a linha média, formando o lemnisco trigeminal ou trato trigêmio-talâmico, terminando no VPM do tálamo.

Transmissão da sensibilidade somática visceral

A sensibilidade somática das vísceras chega à medula espinal por aferentes periféricos pertencentes às divisões *parassimpática* e *simpática* do sistema neurovegetativo, e pelo trato da coluna dorsal-lemnisco medial. Na divisão parassimpática, as informações são obtidas por 4 pares de nervos cranianos: o trigêmio, o facial, o glossofaríngeo e o vago. As vísceras pélvicas são inervadas pelos nervos do segundo ao quarto segmentos sacrais. As aferências sensoriais somáticas dos nervos simpáticos são complexas e menos conhecidas do que as parassimpáticas.

1.5 Contração Muscular

As informações sensoriais que recebemos via, de regra, nos induzem a comportamentos. Alguns podem ser difíceis de se observar, como acontece com os pensamentos, as lembranças e algumas alterações viscerais. Outros, são facilmente detectáveis com a movimentação induzida pela contração dos músculos esqueléticos, gerando locomoção, movimentos e posturas, ou de forma um pouco mais sutil, pela resistência a forças externas. Abordaremos, a seguir, a forma pela qual as fibras musculares são ativadas na sua conexão com o sistema nervoso, bem como a forma pela qual essas fibras operam para a geração do trabalho muscular.

1.5.1 Junção neuromuscular e despolarização da fibra muscular

Sejam quais forem a(s) atividade(s) motora(s) realizada(s), todas passam pelo comando de um **neurônio motor** ou **motoneurônio**. Os motoneurônios podem ter seus corpos celulares na medula espinal ou no tronco cerebral, e estabelecem contato sináptico com a fibra muscular, liberando **acetilcolina** (Ach) para a ativação da fibra. Esse contato é denominado **junção neuromuscular** (figura 1.23) e tem, na membrana *pós-sináptica* (na fibra muscular a membrana plasmática é denominada *sarcolema*), dobras em profusão, de modo a aumentar a superfície de contato com os neurotransmissores liberados na fenda sináptica.

A membrana pós-sináptica da junção neuromuscular recebe a denominação específica de **placa motora**. Uma vez liberada na fenda sináptica, a Ach se liga a um receptor ionotrópico, aumentando a sua permeabilidade aos cátions, levando a uma despolarização da membrana, condição para a contração muscular ter início. A Ach estabelece uma ligação fraca com o receptor pós-sináptico, pelo que pode se desligar dele e, logo a seguir, ligar-se a outro.

Para que isso não aconteça por tempo prolongado, o que resultaria em uma falta de controle do SNC sobre a musculatura, os neurotransmissores são rapidamente destruídos por enzimas que se encontram na fenda sináptica. Na junção neuromuscular,

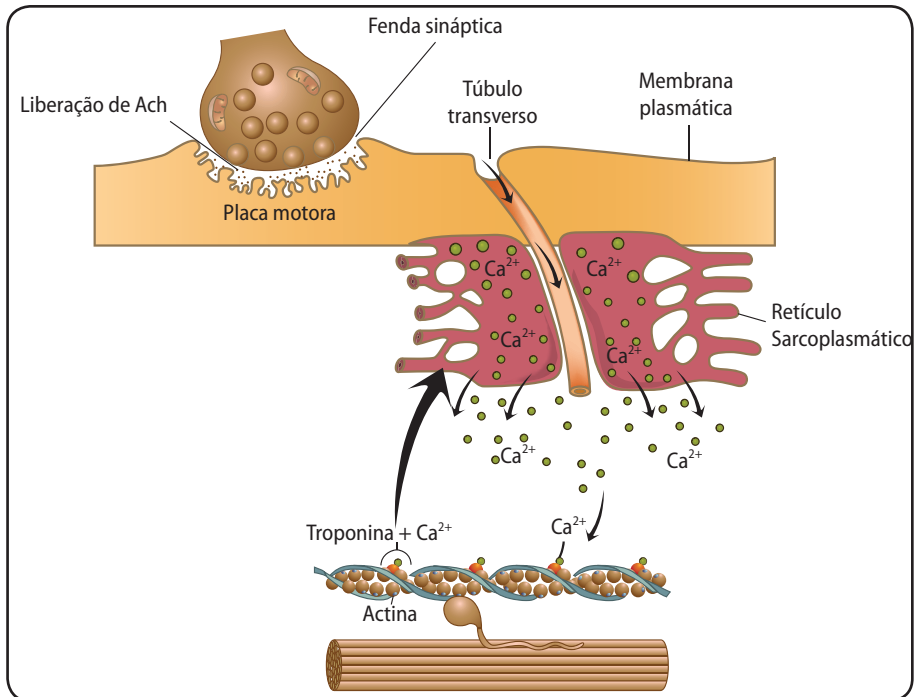



Figura 1.23 - A junção neuromuscular é a associação de uma terminação nervosa com a membrana plasmática de uma fibra muscular esquelética. A placa motora apresenta dobras em profusão para aumentar a superfície de contato com o neurônio. A acetilcolina liberada atua sobre receptores do sarcolema iniciando o processo de contração da célula.

esse tipo de enzima chama-se *acetilcolinesterase*, a qual quebra a Ach em acetato e colina, que são transportados por uma proteína na membrana pré-sináptica de volta para a terminação nervosa, onde outra enzima, a *colinacetiltransferase*, recicla os resíduos para "montar" novas moléculas de Ach a um custo metabólico menor.

A despolarização da fibra muscular é importante para a entrada de Ca^{++}, elemento vital para o processo bioquímico da contração. No entanto, a fibra muscular é tão grande, se comparada a outras células, que a difusão do Ca^{++} para junto dos filamentos contráteis tornaria a contração muscular um processo bastante lento. Isso não ocorre porque a membrana celular possui uma série de invaginações transversais que facilitam a condução do potencial de ação até as regiões mais internas da fibra.

Intimamente associadas a essas invaginações, também chamadas de **túbulos transversos** ou **túbulos em T**, estão as membranas do retículo endoplasmático, na fibra muscular denominada de **retículo sarcoplasmático**. Junto aos túbulos T, os canais do retículo se fundem e são denominados de **cisternas**. As cisternas

armazenam uma grande quantidade de íon Ca^{++} às custas de uma proteína de membrana que funciona como uma "bomba", transferindo por transporte ativo esse íon para o interior das cisternas. Ela garante que não haverá Ca^{++} em grande quantidade por muito tempo no citoplasma, interrompendo, assim, o processo de **contração** e levando à fase que chamamos de **relaxamento** da fibra muscular. O transporte no período de relaxamento e repouso ocorre contra o gradiente de concentração, sendo intenso o suficiente para fazer com que, na próxima despolarização da célula, o Ca^{++} possa difundir-se passivamente para o citoplasma.

1.5.2 Teoria dos filamentos deslizantes

Essa teoria preconiza que os filamentos de actina e de miosina deslizam entre si, promovendo uma diminuição do comprimento dos sarcômeros. Estes formam a unidade funcional da fibra muscular, e seu arranjo em série ao longo do comprimento da fibra faz com que a soma dos minúsculos encurtamentos de cada unidade resulte em encurtamentos expressivos da fibra como um todo (figura 1.24).

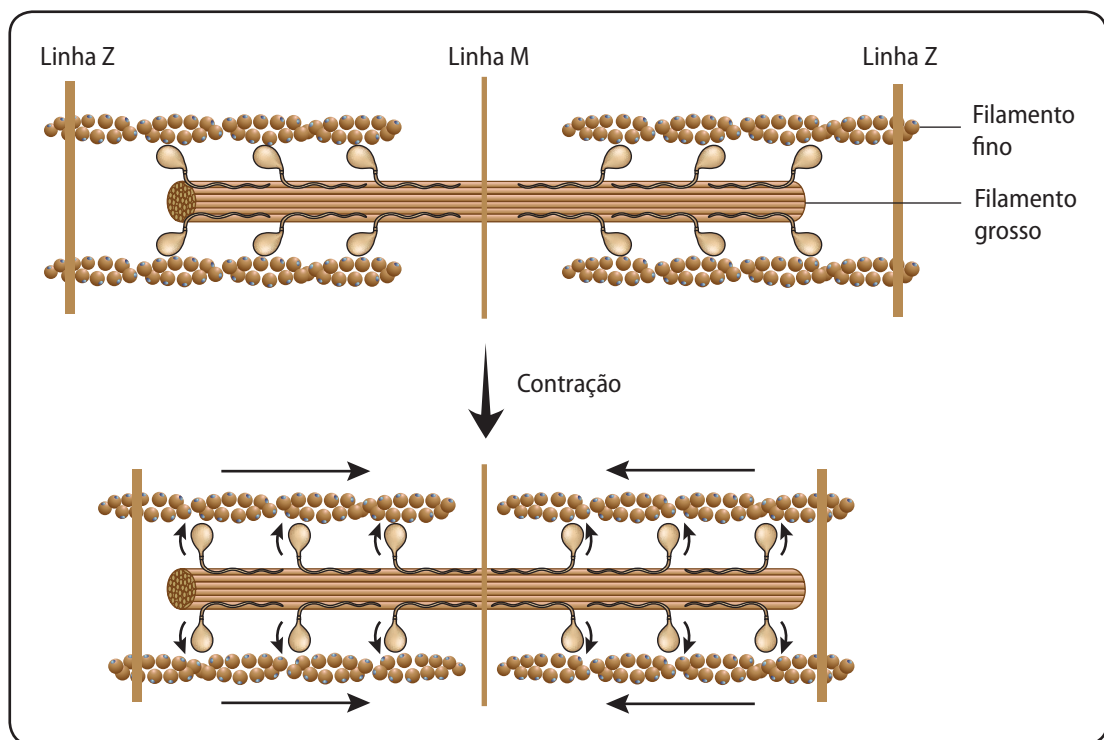



Figura 1.24 - A interação dos filamentos de actina e miosina promove o encurtamento dos sarcômeros. Uma vez que essas estruturas se repetem ao longo do eixo longitudinal da célula, o comprimento total desta é expressivamente diminuído.

Para entendermos esse processo, precisamos considerar a constituição molecular dos filamentos de actina e de miosina (figura 1.23), e as modificações estruturais que esses filamentos sofrem durante a contração e o relaxamento. A actina tem 3 componentes importantes a serem considerados:

1. A **actina** propriamente dita, proteínas globulares que se associam na forma de uma dupla hélice, dando o nome ao filamento;
2. A **tropomiosina**, proteína filamentosa que acompanha cada filamento de actina, recobrindo um importante sítio de ligação da actina com a miosina;
3. A **troponina**, que estabelece ligação tanto com a actina como com a tropomiosina.

A relação das três proteínas que compõem o filamento de actina muda na presença de Ca^{++}, permitindo sua ligação com a miosina. A troponina possui uma subunidade que tem alta afinidade pelo Ca^{++}. Quando ligada a esse íon, promove uma modificação na relação entre a tropomiosina e a actina, expondo um sítio da actina com alta afinidade pela miosina e que estava coberto pelo filamento de tropomiosina. Dessa forma, os dois filamentos podem se associar caso o filamento de miosina também esteja em uma condição favorável.

Figura 1.25 - As moléculas de miosina mudam suas estruturas em função do estado energético em que se encontram. Com a energia do ATP absorvida, elas apresentam uma molécula estendida, e quando voltam para o seu estado de menor energia assumem uma conformação dobrada.

Para isso, as **moléculas de miosina** do filamento que recebe o mesmo nome devem estar em seu estado de **maior energia**. Isso acontece quando elas absorvem a energia de uma molécula de trifosfato de adenosina (ATP), disponível no citoplasma. Um sítio com atividade ATPásica na molécula de miosina quebra o ATP, e a energia liberada é absorvida para “esticar” a molécula de miosina: a sua porção tubular fica reta e assume uma posição em ângulo maior do que possuía com a sua porção globular ou ponte transversa, no seu estado de menor energia.

Nesse estado energizado, a miosina pode se ligar à actina, caso o Ca^{++} tenha exposto a região de alta afinidade da actina. Essa ligação não consome energia, mas permite que a energia armazenada na miosina seja liberada, induzindo o retorno da miosina para o seu estado de menor energia, na forma “dobrada” (figura 1.25).

Com o dobramento da miosina ocorre o arrastamento da actina que está atada à ponte transversa. É importante atentarmos para

o fato de que todas as pontes transversas são deslocadas para a parte central do sarcômero, visto que as moléculas de miosina se dispõem de forma oposta em cada lado deste (figura 1.24). Essa disposição é que possibilita o encurtamento do sarcômero.

O dobramento da miosina para o seu estado de menor energia libera o difosfato de adenosina (ADP) e Fosfatos inorgânicos (Pis), resíduos do ATP que foi anteriormente quebrado, expondo novamente o sítio com ação ATPásica na ponte transversa. Com a clivagem de uma nova molécula de ATP, a energia será utilizada em parte para desacoplar os dois filamentos e, uma vez liberada da actina, a molécula de miosina incorpora o restante da energia. Nesse estado de maior energia, a miosina assume uma forma retilínea, e torna-se disponível para uma nova ligação com a actina.

Enquanto esse processo ocorre inúmeras vezes em um comportamento cíclico, o Ca^{++} é bombeado de volta para as cisternas do retículo sarcoplasmático. Sem esse íon para manter descoberto o sítio de alta afinidade da actina com a miosina, a ligação entre os filamentos não pode mais ocorrer e a fibra muscular perde força, entrando na fase de relaxamento. É necessário, então, uma nova despolarização da célula, fato que está condicionado a um comando proveniente do Sistema Nervoso, para que a fibra se contraia novamente.

1.5.3 Mecânica da contração muscular

A musculatura esquelética humana é composta de fibras com constituições variadas. Um tipo de fibra muscular, de contração lenta, é apropriado para atividades de longa duração, contendo alto teor de mioglobina, mitocôndrias e vasos sanguíneos. Os componentes desse tipo de fibra contribuem para a aparência avermelhada e o nome de *musculatura vermelha* que esse tipo recebe.

As fibras de contração rápida possuem menos mioglobina, mitocôndrias e irrigação sanguínea, mas contêm depósito maior de glicogênio em seu interior. Essas fibras adequam-se melhor a trabalhos de curta duração, por reporem com menos eficiência o ATP consumido no trabalho muscular.

Um tipo intermediário entre as fibras de contração lenta e rápida possui características mistas. Nossos músculos podem ter os três

tipos de fibras, embora em cada um deles predomine o tipo mais adequado ao trabalho muscular ao qual cada músculo se preste.

O SNC está conectado à musculatura esquelética, sendo responsável por sua ativação. Temos que considerar uma **unidade básica para a contração muscular,** composta pelo neurônio e pelas fibras musculares que ele inerva. O neurônio tem o corpo celular no SNC e se projeta até o músculo, ativando um conjunto de fibras musculares. Essa unidade funcional recebe o nome de **unidade motora**.

Os músculos que utilizamos para fazer atividades delicadas possuem unidades motoras pequenas, enquanto os músculos que realizam trabalhos mais grosseiros possuem unidades maiores, com um número maior de fibras musculares por ***motoneurônio***. Considerando que uma forma de graduarmos nossa força é através do recrutamento de unidades motoras, a ativação de um número maior de unidades pequenas é compatível com incrementos sutis de força em um movimento delicado, enquanto o recrutamento de unidades motoras grandes contribui com aumentos expressivos de força, compatível apenas com movimentos menos delicados. Isso porque, uma vez ativado o motoneurônio, todas as fibras musculares daquela unidade irão contrair, ao mesmo tempo.

Motoneurônio é o nome dado ao neurônio que inerva a musculatura, promovendo um trabalho muscular. Na medula espinal, os motoneurônios têm seus corpos celulares localizados no corno anterior ou ventral, inervando o corpo e parte do pescoço. No tronco cerebral, os motoneurônios se encontram em núcleos específicos e inervam os músculos da cabeça e parte do pescoço a partir dos nervos cranianos.

Todavia, o recrutamento de todas as unidades motoras em um determinado instante não representa o máximo de trabalho que o músculo pode realizar. Uma única ativação do motoneurônio induz a uma contração isolada, denominada de **abalo muscular,** e os abalos musculares podem somar-se no tempo (somação temporal), gerando um trabalho muscular mais eficiente (figura 1.26).

Figura 1.26 - Os abalos musculares podem somar-se no tempo, resultando em uma contração mais forte e mais prolongada. Em A temos o abalo isolado e em B a somação de 3 abalos. Este fenômeno ocorre quando a fase de relaxamento não se completa, ou por permanecer um resíduo de cálcio no citoplasma no momento em que a fibra é novamente solicitada a contrair-se.

Com a mudança de forma da fibra muscular, os componentes elásticos da célula, como a sua membrana muscular, oferecem resistência à contração, assim como a viscosidade do citoplasma em seu interior.

São três as razões para os abalos musculares somarem-se e produzirem um trabalho muscular mais eficiente. Como o potencial de ação que se espalha pela fibra muscular tem duração de aproximadamente 1 ms e a contração dura aproximadamente 100 ms, o período refratário da fibra para a propagação de um novo potencial termina muito antes de terminar o abalo muscular, e vários potenciais podem ser gerados nesse período. Se um segundo abalo é desencadeado antes do término do primeiro, parte da resistência oferecida ao trabalho muscular já foi vencida e o segundo abalo incorpora uma força e duração extra ao processo.

A somação temporal de abalos pode ocorrer nas fases de contração ou de relaxamento incompleto da fibra, o que implica na existência de um resíduo de Ca^{++} que ainda não foi bombeado de volta às cisternas do retículo sarcoplasmático. Esses acúmulos sucessivos contribuem para contrações mais eficientes, uma vez que uma população maior de pontes cruzadas podem-se ligar a moléculas de actina. Dessa maneira, quando um levantador de halteres disputa um campeonato, ele terá não só que recrutar todas as unidades motoras disponíveis em seus músculos, mas também ativálas com alta frequência de descarga.

Trabalho
Na Física, é definido como *o produto da força pelo deslocamento*, ou T = F.D, onde T = Trabalho, F = Força e D = Deslocamento.

Contração isométrica
Contração onde a medida do músculo permanece a mesma.

Um músculo ativado promove **trabalho**, resultando normalmente no deslocamento de uma carga à custa de uma tensão gerada em suas extremidades. Esse processo demanda gasto energético. Apesar da contração muscular ter essa tendência, nem sempre ela ocorre dessa maneira. Em algumas situações, após um esforço máximo sem conseguir deslocar uma carga, o músculo pode continuar aumentando a tensão em suas extremidades. A esse tipo de contração damos o nome de **contração isométrica**. Ela pode ser exemplificada como o trabalho muscular executado em uma disputa de queda de braço, quando um oponente executa um trabalho semelhante ao meu: nossas mãos não pendem para um lado e nem para outro porque o aumento de força em um braço é compensado pelo aumento da força no outro braço, ocorrendo, portanto, aumento de tensão sem deslocamento. A aplicação da equação que define trabalho, pela Física, resultaria em um trabalho nulo, visto que o deslocamento é igual a zero. No entanto, esse tipo de ação demanda um grande consumo energético e o trabalho não pode ser considerado nulo.

Em oposição à contração isométrica, temos a **contração isotônica**. Ela representa a maior parte dos movimentos que realizamos, onde uma carga é deslocada pelo trabalho muscular realizado. Todavia, em qualquer trabalho muscular ocorre sempre uma variação na tensão entre as suas extremidades, mesmo que seja pelo momento angular, o qual é diferente em diferentes fases da contração. Assim, embora possamos diferenciar as contrações em *predominantemente* isométricas ou isotônicas, contrações *puramente* isométricas ou isotônicas raramente ocorrem.

Contração isotônica
Contração onde a medida do músculo varia enquanto a tensão nas extremidades permanece constante.

A atividade muscular não tem como consequência exclusivamente o trabalho muscular. Quando o músculo desempenha atividade moderada, ocorre gasto energético e ele é estimulado a manter a sua capacidade contrátil. Na vigência de pouca atividade, não apenas o gasto energético diminui, mas também a massa muscular diminui em um processo de atrofia, onde ocorre diminuição dos filamentos contráteis no interior das fibras. Em um trabalho muscular intenso, o gasto energético é ainda maior e o músculo necessita de um período de repouso para não entrar em exaustão, e as fibras musculares são estimuladas a incorporar mais aminoácidos e formar mais filamentos contráteis. Esse fenômeno é chamado **hipertrofia muscular**, e resulta em um músculo mais volumoso e com uma capacidade maior de realizar trabalho muscular.

Outros fatores interferem na eficiência do trabalho muscular, como a carga associada ao músculo e o alongamento inicial do músculo. No que diz respeito à carga, quanto maior ela for, mais lento será o movimento e maior a demanda energética. Quanto ao alongamento inicial, existe um exercício de alongamento mais adequado para cada trabalho muscular. Se o propósito da contração for gerar força, em detrimento do grau de encurtamento das fibras, uma sobreposição maior dos filamentos de actina e miosina facilitará o trabalho. Caso o propósito seja o deslocamento, o alongamento da fibra no início da contração facilitará o desempenho da fibra. Temos que levar em conta, entretanto, que extremos de alongamento, para mais ou para menos, sacrificarão um dos componentes do trabalho: no caso de alongamento excessivo, a força é sacrificada e, no caso do encurtamento excessivo, sacrifica-se o deslocamento (figura 1.27).

1.5.4 Substrato energético para a contração muscular

O metabolismo muscular utiliza ATP como substrato energético. O depósito citoplasmático de ATP na fibra muscular é exaurido com poucos segundos de atividade muscular. O substrato que é utilizado de forma mais imediata para a reposição de ATP é o fosfato de creatina, que também supre a célula de ATP para atividade muscular muito curta. O músculo passa, então, a depender da glicose para repor ATP. A glicose pode ser disponibilizada pela quebra de glicogênio, visto que essa substância é armazenada em grande quantidade nas fibras musculares, ou da glicose incorporada da circulação sanguínea.

O metabolismo aeróbico da glicose utiliza o oxigênio para a produção de ATP.

O metabolismo anaeróbico é aquele que leva à produção de ATP a partir da glicose na ausência de oxigênio.

Caso o músculo esteja com uma boa perfusão sanguínea, o aporte de oxigênio facilitará o ***metabolismo aeróbico da glicose***, possibilitando uma atividade por tempo prolongado e, no caso de uma baixa perfusão sanguínea, as células realizarão o ***metabolismo anaeróbico da glicose***, tendo como produto desse metabolismo uma baixa quantidade de ATP, suficiente para um tempo relativamente curto de atividade muscular, e o ácido lático.

1.6 Sistema Motor

Conhecidos os mecanismos envolvidos com a contração da fibra muscular e a forma pela qual ela é ativada, passaremos a abordar a forma pela qual o sistema nervoso aciona os motoneurônios que irão ativar a musculatura. Precisamos ter em mente que uma fibra muscular é ativada para a contração e que ela relaxa pela falta de ativação, e nunca por uma inibição do motoneurônio sobre as fibras musculares. Por isso, é fundamental entender como o SNC se organiza para uma ativação coordenada dos músculos, de forma a produzir um comportamento motor que possibilite a relação adaptativa do indivíduo com o meio que o rodeia.

Adiantamos que esse sistema, de forma talvez mais evidente do que outros, mostra uma organização hierárquica, onde um segmento interfere na ação do outro até a atividade motora adequada ser gerada. Começaremos abordando o nível considerado mais "inferior" de organização, incorporando nesse sistema os níveis "superiores" responsáveis pelo planejamento e execução dos movimentos.

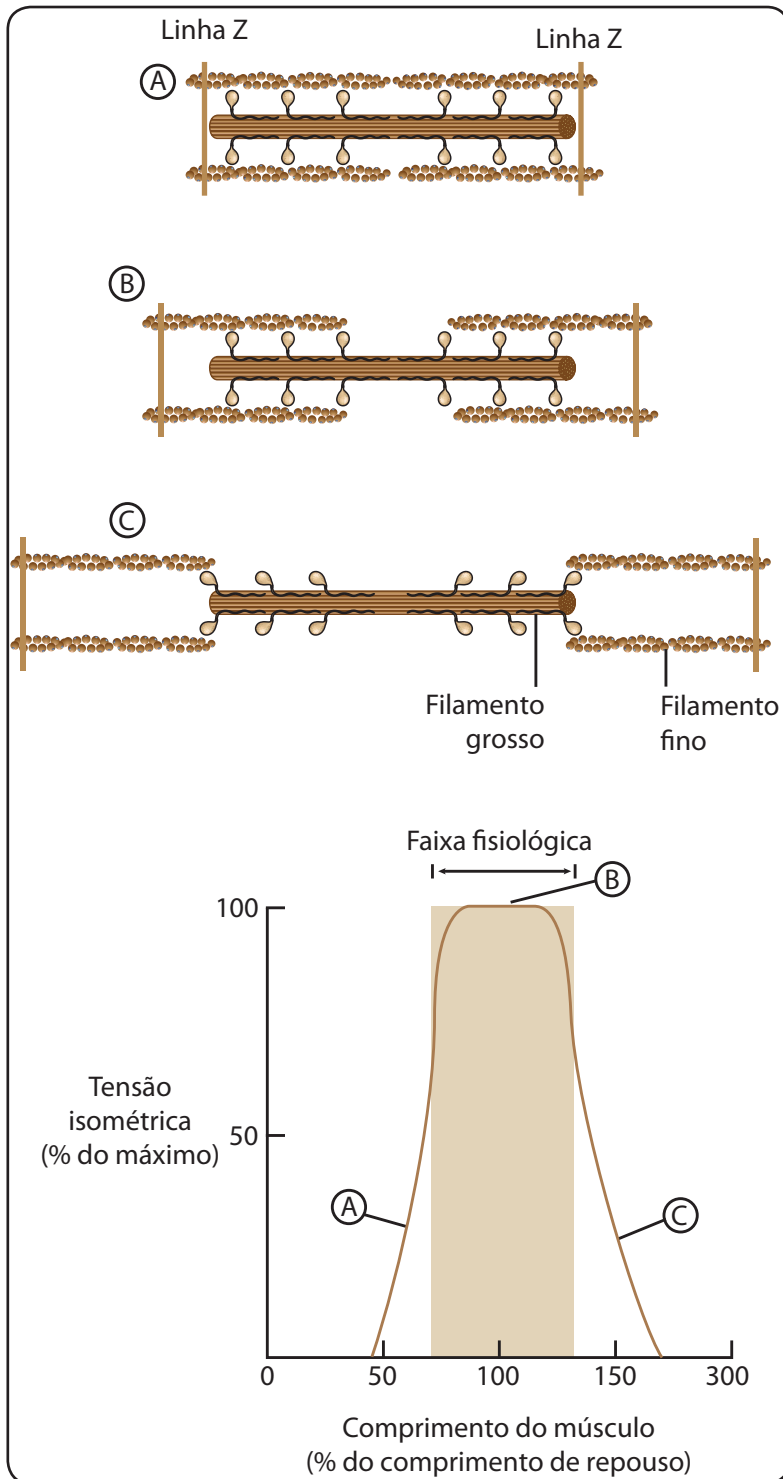



Figura 1.27 - A eficiência da contração muscular depende, entre outros fatores, do seu grau de alongamento. Músculos muito alongados têm pouca sobreposição dos filamentos de actina e miosina, não sendo capazes de gerar força de forma eficiente. Quando muito reduzidos no comprimento, a superposição dos filamentos pode impedir o deslocamento deles entre si, prejudicando a geração de força adicional, como demonstrado nas situações A, B e C.

1.6.1 Medula espinal e reflexos medulares

Propriocepção e reflexo miotático ou de estiramento

*Vamos nos referir a esta região como **corno anterior da medula espinal.***

Os neurônios que se projetam da medula espinal para ativar as fibras musculares têm seus corpos celulares na parte ***intermediária e anterior (ventral) da substância cinzenta*** (figura 1.28).

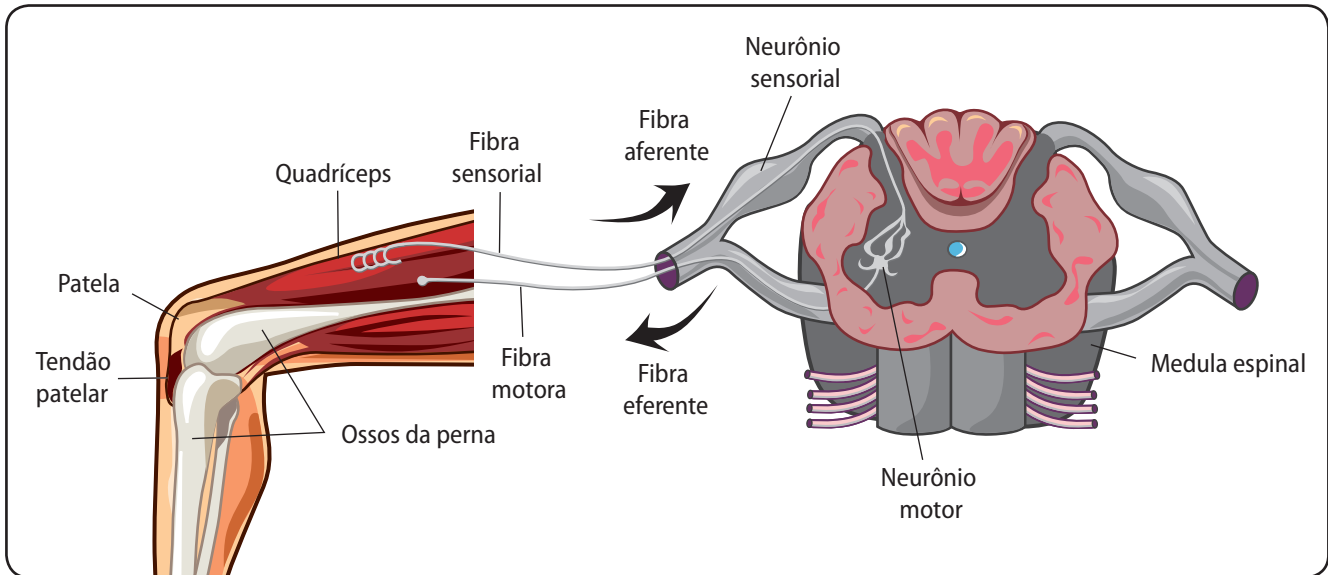



Figura 1.28 - O órgão do fuso muscular estabelece um contato com o motoneurônio em uma alça reflexa que é monossináptica. A informação sensorial penetra na medula espinal pelo corno posterior, por meio de uma fibra grossa e mielinizada denominada fibra Ia, e o comando motor é transmitido às fibras extrafusais por meio de um motoneurônio do tipo alfa.

Alguns motoneurônios inervam as fibras musculares responsáveis pela geração de trabalho muscular e são denominados **motoneurônios alfa** (MA). Outros, os **motoneurônios gama** (MG), inervam órgãos sensoriais existentes na musculatura, em fibras musculares modificadas, chamadas de **fibras do fuso muscular**. As fibras do fuso muscular têm por função detectar o grau de alongamento do músculo, assim como a velocidade com que a alteração do comprimento desse músculo ocorre. Uma das fibras neurais aferentes enrola-se na porção elástica na porção média do fuso muscular, é do tipo Ia, mielinizada e a mais calibrosa que possuímos.

Outras fibras menos calibrosas que se ramificam nas bordas da porção elástica contribuem de forma semelhante a das fibras Ia para com os reflexos de estiramento e são denominadas do tipo II ou III. Uma vez estirado, o músculo gera na fibra Ia uma resposta proprioceptiva que envia para a medula espinal informações sobre

o comprimento e a variação do comprimento do músculo. Essas informações são distribuídas de diversas formas na medula e parte da informação ascende ao encéfalo pela via do cordão posterior e do lemnisco medial, como apreciado anteriormente. Alguns ramos da fibra aferente podem fazer contato diretamente com os motoneurônios alfa, promovendo uma ***resposta reflexa***. Esse reflexo é chamado miotático ou reflexo de estiramento, e tem como particularidade o fato de ser gerado por uma via monossináptica, enquanto todos os outros reflexos motores demandam a participação de mais neurônios.

Dizemos que uma resposta é reflexa quando ela é estruturada na própria medula espinal, sem ter que receber comandos voluntários para ser deflagrada.

A função desse reflexo é compensar o estiramento muscular com uma contração que estabilize os segmentos envolvidos de nosso corpo. Um exemplo de reflexo miotático facilmente observável é o reflexo patelar, onde uma percussão no tendão do quadríceps pelo martelo de borracha do médico desencadeia uma vigorosa extensão da perna (figura 1.29).

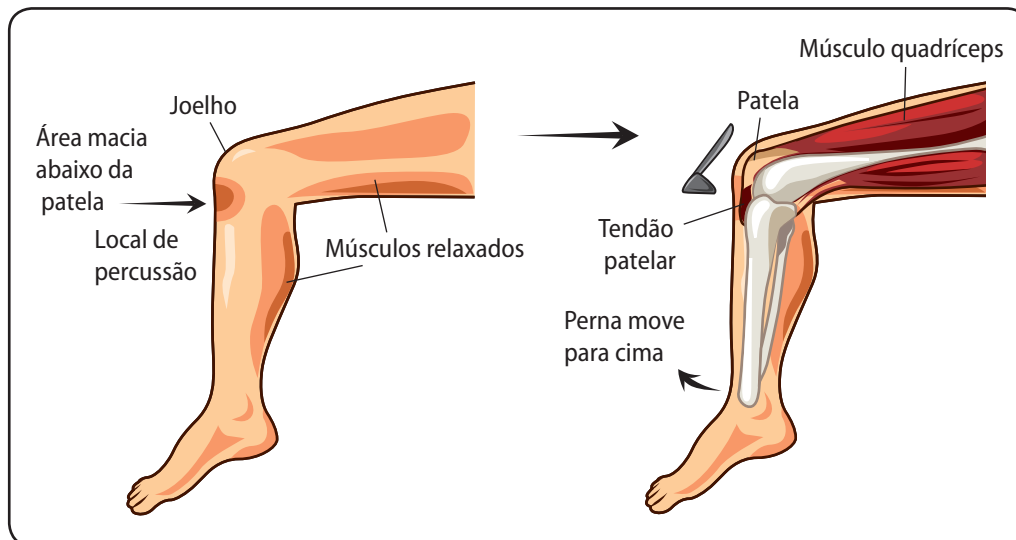



Figura 1.29 - No reflexo patelar, o clínico pode percutir o tendão do quadríceps com um martelo, gerando um alongamento discreto, mas rápido. Esse estímulo é suficiente para estimular, através de uma fibra sensorial Ia, os motoneurônios alfa que se projetam para o mesmo músculo, ocasionando a sua contração.

Uma vez desencadeada a contração muscular, o órgão do fuso muscular tem a tensão em suas extremidades diminuída, o que diminui o seu comprimento e, consequentemente, sua sensibilidade, pois é o estiramento da sua porção elástica que promove a salva de potenciais na fibra aferente. Para evitar esta perda de sensibilidade,

as porções periféricas do fuso muscular são estimuladas pelos motoneurônios gama a se contrairem de forma proporcional ao encurtamento das fibras extrafusais, ou seja, de forma proporcional ao encurtamento do músculo.

Esse processo reajusta a sensibilidade do fuso muscular, que passa a responder de forma mais vigorosa a novas mudanças no alongamento do músculo. Na verdade, quando um comando voluntário proveniente do encéfalo chega à medula espinal, os motoneurônios gama e os motoneurônios alfa são ativados simultaneamente, de forma que o sensor (órgão do fuso muscular) tem sua sensibilidade preservada durante a maior parte do movimento. O fuso torna-se ainda mais importante quando, apesar de sua ação preditiva, um obstáculo interfere no movimento em execução e tem de ser compensado pelo reflexo miotático.

Reflexo tendinoso de Golgi ou miotático inverso

Os receptores do fuso muscular inserem-se em paralelo com as fibras musculares e, por isso, servem para informar o comprimento do músculo e a taxa de variação desse comprimento. Na transição entre as fibras musculares e os tendões, existem receptores chamados receptores tendinosos de Golgi, que informam ao SNC o grau de ***tensão*** aplicado nas extremidades do músculo. Tais receptores apresentam-se como terminações nervosas que se espalham entre fibras colágenas no interior de uma cápsula (figura 1.30).

A tensão nas extremidades do músculo equivale à força realizada por este ou às cargas suportadas pela massa muscular.

Na medida em que a tensão aumenta, as fibras de colágeno alinham-se mais no eixo longitudinal do músculo e comprimem as fibras nervosas, que se deformam e despolarizam. A fibra aferente que conduz a informação sobre a carga associada ao músculo é uma fibra do tipo Ib e estabelece múltiplos contatos com os neurônios da

Figura 1.30 - O órgão tendinoso de Golgi é composto pela arborização de uma terminação nervosa que se entremeia nas fibras colágenas da inserção dos músculos nos ossos, os tendões. Quando a tensão aumenta, as fibras colágenas alinham-se mais e os neurônios são deformados, sinalizando aumento de carga ou de força do músculo.

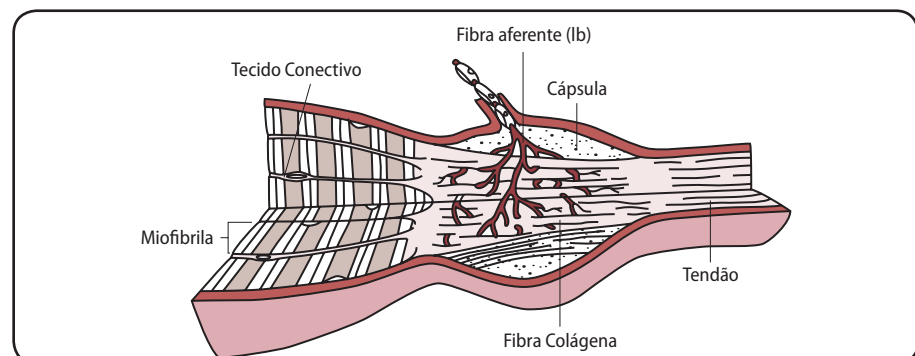
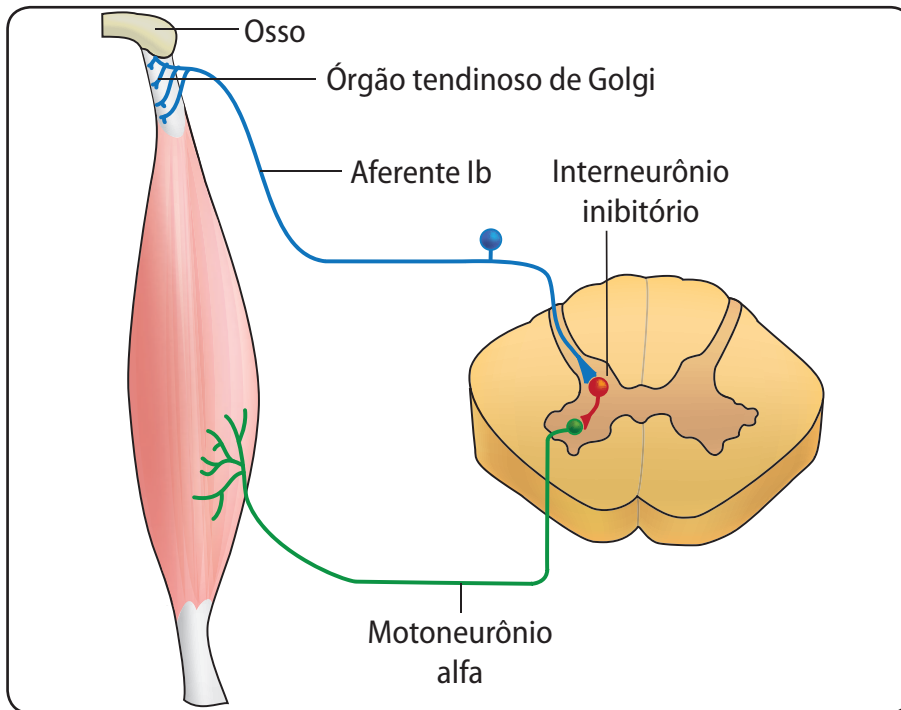



Figura 1.31 - O reflexo miotático inverso tem origem no órgão tendinoso de Golgi, no tendão do músculo, através de uma fibra mielinizada, um pouco menos calibrosa do que a fibra Ia, denominada fibra Ib. Esta fibra conduz a informação até a medula espinal, onde ativa um interneurônio inibitório que impede a ativação do motoneurônio alfa. Lembramos que este motoneurônio se projeta para o mesmo músculo onde o reflexo teve origem e, portanto, a ativação do músculo é impedida pelo reflexo miotático inverso. Esse reflexo é desencadeado apenas com estimulação intensa nos receptores de Golgi.

medula espinal. Todavia, ramos desses aferentes fazem contato com interneurônios inibitórios da medula espinal, os quais dificultam a despolarização dos motoneurônios alfa, impedindo a ativação do músculo onde se originou o reflexo.

Sob tensão moderada, o órgão tendinoso de Golgi tem a função de informar o SNC sobre a força realizada, mas sob tensões altas, a inibição impingida pelas fibras Ib sobre os motoneurônios alfa desencadeia um reflexo inibitório que faz com que, repentinamente, o músculo ceda (figura 1.31). Como esse reflexo acontece apenas sob forte estimulação, o reflexo é chamado de reflexo miotático inverso ou em canivete, e parece ter um papel protetor, evitando lesões musculares ou nos tendões.

Reflexo de inibição recíproca

Os músculos normalmente estão inseridos através de seus tendões em ossos ou conjunto de ossos que movem articulações ou segmentos do corpo. Quando um lado é flexionado, o outro deve ser estendido, para não haver oposição ao movimento pretendido. Para promover este funcionamento, o fuso muscular ativa interneurônios inibitórios na medula espinal, de forma a impedir a ativação dos MAs na musculatura antagonista.

Assim, a ativação do reflexo miotático no bíceps desencadeia a inibição do motoneurônio que inerva o tríceps, impedindo sua contração reflexa ao ser estendido durante o reflexo flexor. O mesmo acontece de forma inversa, quando o tríceps é acionado reflexamente ou voluntariamente para a extensão do braço (figura 1.32), e em qualquer outro movimento que envolva flexão e extensão.

Não é apenas no reflexo miotático que a inibição recíproca ocorre. Ela está presente sempre que uma ação tem de ser cancelada para não se opor a outra. Assim, no reflexo miotático inverso ela também ocorre.

Reflexo de defesa

O contato do indivíduo com objetos que produzem dor desencadeia respostas motoras de proteção, as quais muitas vezes parecem voluntárias, tamanha é a sofisticação de sua estrutura. O reflexo protetor é frequentemente flexor (figura 1.33): ao tocarmos uma chapa quente, por exemplo, retiramos rapidamente a mão com uma flexão do braço.

Dizemos que a ativação é indireta por haver uma cascata de interneurônios interpostos entre o aferente nociceptivo e o eferente motor, em contraposição ao único reflexo monossináptico conhecido, que é o reflexo miotático.

Para isso, os aferentes nociceptivos da pele projetam-se para a medula espinal e, ***indiretamente***, ativam os motoneurônios alfa que promovem a contração da musculatura flexora. Todavia, se for tocada a parte superior da mão e não a palma, o reflexo poderá ter uma constituição completamente diferente, mantendo a mão estendida e levando-a para trás, por exemplo. Este comportamento reflete o circuito neural existente na medula espinal e que está pré-destinado a responder com mais facilidade à estimulação nesse local.

A resposta de defesa mostrou-se tão adaptativa ao longo da evolução que os organismos incorporaram-na em seus próprios circuitos neurais. Essa resposta reflexa libera o encéfalo de ter que tomar decisões sobre a resposta mais adaptativa para esse ou aquele estímulo, embora possa ser modificada pelos centros mais rostrais do SNC. A intensidade do estímulo determina a força e a duração da resposta, podendo promover movimentos que incorporam agrupamentos musculares progressivamente maiores.

Reflexo extensor cruzado

O reflexo extensor cruzado é desencadeado quando a flexão de um membro demanda a extensão do membro contralateral

para a manutenção da postura ou do equilíbrio, e pode ser demonstrado experimentalmente com o aumento da estimulação de um reflexo flexor de defesa nas patas de um animal. Esse reflexo é estruturado em circuitos de inervação cruzada, onde a aferência sensorial ativa, por intermédio de interneurônios ipsolaterais, os motoneurônios flexores, e inibe os motoneurônios extensores, enquanto projeções contralaterais realizam um trabalho inverso, estimulando os motoneurônios extensores e inibindo os motoneurônios flexores (figura 1.34).

Figura 1.32 - A ativação reflexa ou voluntária de um músculo induz à inibição do músculo que realiza um trabalho antagonista àquele provocado pelo músculo que deu início ao movimento. Para isso, interneurônios inibitórios têm que estar intercalados entre a via sensorial e a saída motora.

Locomoção

A locomoção foi considerada por muito tempo um comportamento reflexo. Uma das razões para isso é que em algumas preparações experimentais, onde a medula espinal é separada do restante do SNC, a locomoção pode ser desencadeada por estimulação no *coxim plantar* de animais. Experimentos mais recentes têm mostrado que a secção das raízes dorsais não interrompe os movimentos, sugerindo a existência de circuitos geradores de padrões rítmicos de ativação e inibição que se alternam entre diferentes agrupamentos musculares de um membro, entre diferentes membros e entre os dois lados do indivíduo. Esses circuitos estão presentes na medula espinal e em níveis mais rostrais. Embora esses níveis (supraespinais) não sejam necessariamente os iniciadores da locomoção ou marcha, podem deflagrá-la como um comportamento voluntário ou modificar a sua progressão.

Choque espinal

A secção da medula espinal em um nível cervical interrompe a sua comunicação com o tronco cerebral e o cérebro, induzindo a medula a um período de arreflexia. Nesse período, a aplicação de estímulos não desencadeia qualquer tipo de resposta motora. O tempo necessário para a recuperação do sistema nervoso e o reaparecimento de respostas reflexas é variável conforme a espécie

Figura 1.33 - O reflexo de defesa provocado por um estímulo nociceptivo é uma resposta mais complexa do que o reflexo miotático ou miotático inverso, recrutando uma população maior de interneurônios entre a via sensorial e a via motora.

em questão. Em anfíbios, o choque espinhal pode demorar poucos minutos, enquanto nos seres humanos pode demorar semanas ou meses. Recuperado, o indivíduo pode exibir os reflexos mencionados anteriormente. Todavia, falta tônus na musculatura, de forma que o indivíduo não pode mais se sustentar contra a gravidade.

Como exceção à falta de tônus na musculatura, temos alguns marsupiais, como o gambá, que pode recuperar esse tônus, sendo capaz de exibir o comportamento de marcha sem sustentação extra do corpo contra a gravidade. Por exemplo, se a secção ocorrer em um nível médio torácico, as patas anteriores podem arrastar o animal, por estarem sob controle voluntário pelo encéfalo. Uma vez arrastadas, as patas traseiras podem ter a estimulação suficiente para iniciar a marcha. Todavia, a movimentação delas é imperfeita e não é sincronizada com a movimentação das patas dianteiras.

1.6.2 Tronco cerebral e movimentos para locomoção e postura

O tronco cerebral localiza-se em uma posição intermediária entre as estruturas que executam as ações e aquelas que as elaboram. Ele recebe as aferências sensoriais do corpo, pescoço e cabeça através dos nervos espinais e cranianos, assim como os comandos motores cerebrais. Sua ação está intimamente associada às pos-

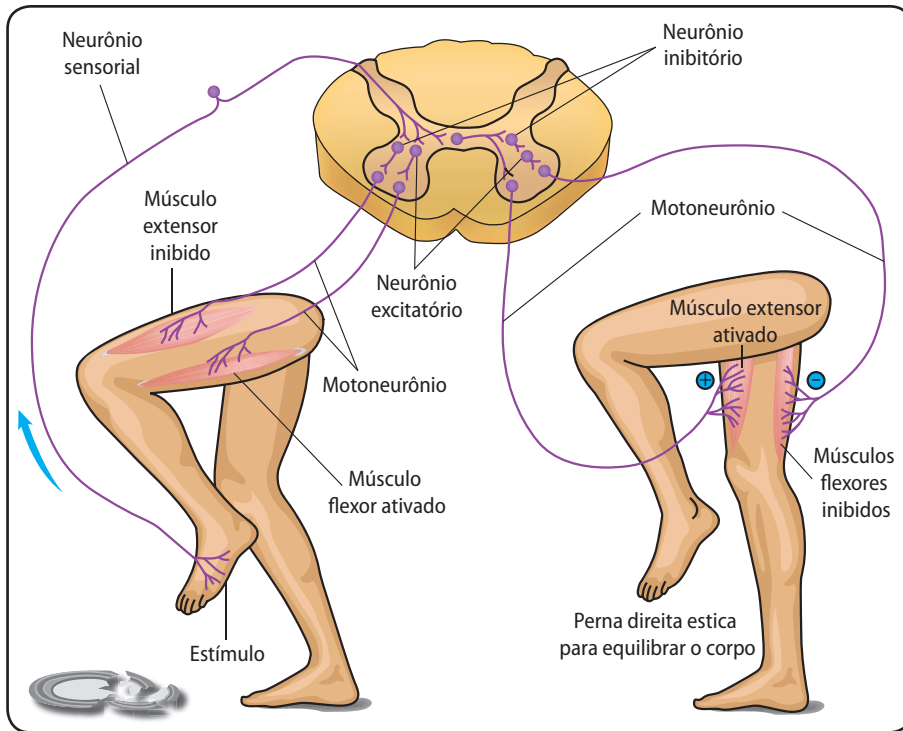



Figura 1.34 - O reflexo extensor cruzado pode ser observado quando o indivíduo recebe um estímulo doloroso em um membro que o impele a contrair a perna, por exemplo. Para o indivíduo não cair ao solo, a perna do lado oposto deve ser acionada de modo inverso, ou seja, exibindo uma extensão. Assim, a atividade do lado que sofreu a estimulação dolorosa influencia a atividade na medula espinal do lado oposto e de forma invertida: o motoneurônio flexor foi estimulado a se contrair na perna estimulada e o extensor foi inibido; por outro lado, na perna do lado oposto o motoneurônio extensor é estimulado e o flexor é inibido.

turas e aos movimentos de locomoção. Esta participação envolve circuitos mesencefálicos geradores de padrões repetitivos para a locomoção, cujas ações se superpõem àquelas dos circuitos geradores de padrões locomotores da medula espinal.

Os circuitos geradores de padrão estão sob influência de circuitos vinculados a posturas. Estes precisam ser acionados antes da locomoção ter início, e inibidos durante a sua execução, de modo a não competir com esta. Um desses circuitos geradores de posturas envolve os núcleos vestibulares, que recebem informações da ***posição da cabeça no espaço***. Estas informações são conduzidas aos motoneurônios da medula espinal e facilitam o aumento do tônus da musculatura antigravitacional, intermediado pelo tronco cerebral.

A posição da cabeça no espaço é fornecida pela estimulação de células do Sistema Vestibular pela força da gravidade, assim como pelas informações proprioceptivas do pescoço.

No século passado, a região central do tronco cerebral era denominada **formação reticular**, devido ao fato de não se discriminar adequadamente os seus núcleos e as conexões que estes estabeleciam entre si e com outras estruturas do SNC. Apesar do conhecimento atual, o termo *formação reticular* é mantido quando não se necessita de uma abordagem detalhada da região.

O tônus motor que sustenta o nosso corpo contra a gravidade tem origem em neurônios da ponte (região do tronco cerebral) que são tonicamente estimulados pelo sistema vestibular.

Esses neurônios projetam-se para a medula espinal, onde também estimulam tonicamente a musculatura antigravitacional. A ação antigravitacional da formação reticular pontina se dá pela ativação de motoneurônios gama, que não estimulam diretamente a musculatura extrafusal, mas que estimulam a contração das fibras intrafusais. O resultado é a sensibilização do fuso que desencadeia uma resposta reflexa pela fibra Ia que aciona os motoneurônios alfa, da mesma forma que ocorre no reflexo miotático. Com isso, nosso encéfalo é liberado da tarefa de manter um tônus motor que sustente nosso corpo contra a gravidade.

Quando a formação reticular pontina é liberada das influências inibitórias do córtex por lesões corticais, ocorre uma rigidez que se caracteriza pela ativação tônica da musculatura antigravitacional. Outro agrupamento neuronal que contribui na adoção de posturas é o de núcleos rubros (ou núcleos vermelhos), os quais influenciam a atividade dos músculos do pescoço, ombros e braços.

As diversas áreas do tronco cerebral envolvidas com o controle motor enviam projeções descendentes até a medula espinal na forma de tratos ou vias que podem ser discriminados. Uma via lateral, que se origina no núcleo rubro, proporciona os movimentos dirigidos a um alvo. Outras vias mais mediais originadas no tronco cerebral estão envolvidas com o controle de posturas e equilíbrio. Entre elas temos (figura 1.35):

1. o trato vestibuloespinal, que controla a posição da cabeça, do corpo e dos membros em função da posição da cabeça no espaço;
2. o trato tectoespinal, que participa dos movimentos orientados dos olhos e da cabeça;
3. o trato reticuloespinal com origem na ponte (região do tronco cerebral), que pode facilitar o tônus da musculatura antigravitacional, como anteriormente mencionado; e
4. o trato reticuloespinal com origem na medula oblonga, que tem ação inibitória sobre os motoneurônios espinhais.

1.6.3 Cerebelo e coordenação de movimentos

O cerebelo é uma estrutura posicionada na parte dorsal da ponte, possui uma porção cortical que se relaciona com os seus núcleos profundos e, através desses, com o restante do sistema nervoso. O cerebelo cumpre um papel fundamental na execução de movimentos, monitorando de forma contínua os movimentos em progressão. Isso é realizado pela comparação dos comandos motores descendentes do **prosencéfalo**, com o retorno sensorial que os movimentos geram. A comparação dessas duas informações origina uma informação do erro que deve ser corrigido. Para isso, o cerebelo retroage sobre o córtex através do tálamo (figura 1.36). Essa operação também tem uma ação preditiva sobre o que ocorrerá instantes depois, permitindo ao córtex construir comandos que previnam futuros erros.

Prosencéfalo
Segmento do encéfalo composto pelo telencéfalo e o diencéfalo.

O cerebelo não recebe apenas as informações somatossensoriais, mas também informações visuais, auditivas e vestibulares. Essas informações são representadas no córtex cerebelar juntamente com os comandos motores enviados pelo córtex de uma forma fragmentada, em arranjos que reproduzem os movimentos possíveis e os músculos que devem ser acionados para esses movimentos. Apesar disso, o verme cerebelar, os córtices intermediários, os hemisférios laterais e o lobo floculonodular recebem aferências sensoriais diferenciadas. Da mesma forma, os comandos motores para a execução dos movimentos partem predominantemente das regiões mais medianas do córtex cerebelar, enquanto as regiões mais laterais estão mais vinculadas ao planejamento motor.

A relação do lóbulo floculonodular com o sistema vestibular confere-lhe um envolvimento especial com o controle do equilíbrio e dos movimentos oculares. Esses arranjos permitem o uso dos sintomas resultantes de lesões cerebelares como meio de inferências de comprometimento neuronal. Entre os sintomas comuns associados a lesões cerebelares temos o **nistagmo**, a **ataxia**, a **dismetria**, a decomposição do movimento e a **hipotonia**.

Nistagmo
Oscilações repetidas e involuntárias rítmicas de um ou ambos os olhos em algumas ou todas as posições de mirada.

Ataxia
Do grego *ataxis*, quer dizer sem ordem ou incoordenação.

Dismetria
Transtorno que causa uma interpretação errônea da distância, desorientação espacial e incapacidade para alcançar com precisão um ponto determinado, sem prejuízo da capacidade de perceber sua localização no espaço.

Hipotonia
Condição na qual o tônus muscular (a quantidade de tensão ou resistência ao movimento em um músculo) está anormalmente baixo, geralmente envolvendo redução da força muscular.

Os hemisférios laterais cerebelares participam do planejamento do movimento e, além disso, da avaliação das informações sensoriais para o aprendizado motor e aprimoramento das habilidades.

Além da participação na coordenação da motricidade, o cerebelo, através dos hemisférios laterais, participa da percepção, memória e cognição. Algumas funções são lateralizadas, como a participação do córtex cerebelar lateral direito na leitura em voz alta específica para verbos.

1.6.4 Gânglios da base: função motora e não-motora

*O caudado e o putâmem têm origem comum e são referidos como uma unidade sob a denominação de **estriado**.*

O conjunto de núcleos localizados na base do prosencéfalo, denominado gânglios da base, é composto pelo ***caudado*** e ***putâmem***; pelo globo pálido, com seus segmentos interno e externo; pelos núcleos subtalâmicos; e pela substância negra (figura 1.37).

As informações chegam aos gânglios da base principalmente pelo estriado, que as distribui para os outros componentes desse complexo nuclear. Essas informações são provenientes em grande parte das áreas corticais sensoriais e motoras, mas também inclui áreas associativas. A principal via de saída dos comandos basais se dá pelo globo pálido e pela substância negra e, através do tálamo, retroagem sobre a atividade das áreas corticais primárias e suplementares envolvidas com a motricidade.

Do ponto de vista funcional, os gânglios da base formam quatro circuitos básicos: circuito esqueleto motor, circuito oculomotor, circuito pré-frontal e circuito límbico, sendo que os dois últimos não estão envolvidos com a motricidade.

O circuito esqueleto motor está envolvido com a preparação e execução de movimentos. Sua atividade precede e se mantém durante a execução do movimento. Esse circuito parece ter um papel na seleção dos movimentos, ativando alguns enquanto inibe outros. O circuito oculomotor está relacionado com os movimentos sacádicos dos olhos. O circuito pré-frontal contribui com funções executivas, incluindo as habilidades verbais na solução de problemas e contextualizando respostas sociais. Lesões nesse circuito contribuem para o surgimento de desordens obsessivo-compulsivas. O circuito límbico está relacionado com comportamentos motivados e aprendizado de procedimentos.

A maioria dos problemas ocasionados por lesões basais resulta em comprometimento motor, que vai da hiperatividade e impulsi-

vidade, como observado na doença de Huntington e na desordem obsessivo-compulsiva, até a redução de atividade e hipotonia, observadas na doença de Parkinson e na depressão.

Os gânglios da base têm um papel crucial na geração interna de movimentos, ou seja, quando se quer iniciar ou adequar um movimento intencional. O cerebelo, por sua vez, parece coordenar movimentos baseados em informações visuais, dirigindo segmentos do corpo para um alvo percebido visualmente. Isso explica porque, em algumas doenças, como na de Parkinson, a dificuldade em iniciar e manter os movimentos intencionais pode ser aliviado por estimulação visual, situação em que o cerebelo participa mais ativamente do movimento.

1.6.5 Córtex motor, planejamento e execução do movimento

As áreas corticais envolvidas com a motricidade incluem a área motora primária (M1), no giro pré-central (área 4 de Brodmann), a área pré-motora e área motora suplementar (área 6 de Brodmann) e o giro cingulado, na face mediana do telencéfalo (figura 1.38).

Outras regiões associativas no lobo frontal e córtex pré-frontal também participam do planejamento das atividades motoras, mas nos ateremos às funções das áreas 4 e 6 que, juntamente com os gânglios da base e o cerebelo, planejam e executam os movimentos voluntários.

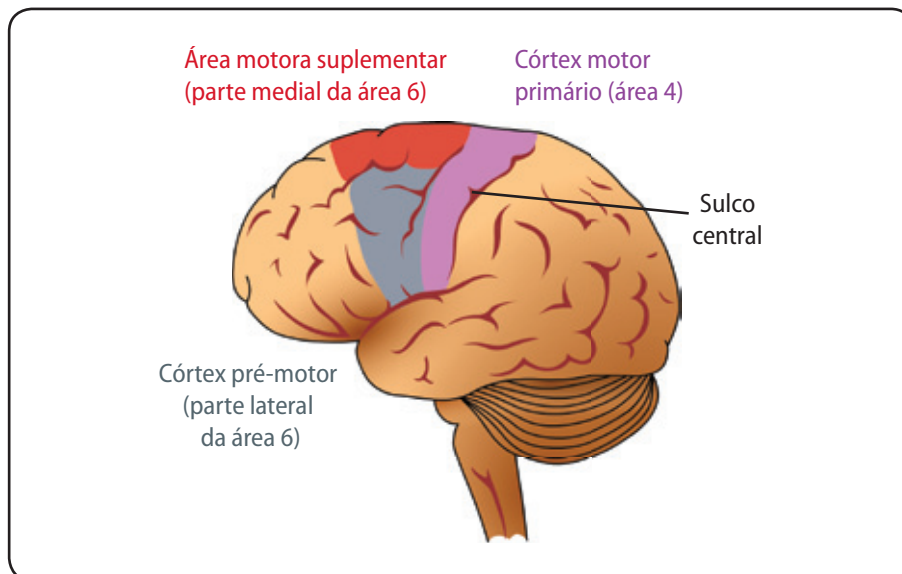



Figura 1.38 - Vista lateral e medial do telencéfalo. A área 4 ou córtex motor primário (M1) está relacionada com a execução dos movimentos simples. A área 6 pré-motora está relacionada com o planejamento de movimentos dirigidos por estímulos externos, como luzes ou sons, e a área motora 6 suplementar está intimamente associada a movimentos desencadeados por motivações internas, como pegar um lápis para escrever.

Figura 1.36 - Relação do cerebelo com o córtex e a medula espinal. As informações provenientes do córtex que são enviadas para a medula espinal são enviadas por ramos colaterais para o cerebelo. Essas informações são comparadas com as informações somatossensoriais decorrentes dos movimentos pelo cerebelo. Esta medida de erro que instruirá o córtex em seus comandos corretivos é encaminhada com a intermediação do tálamo.

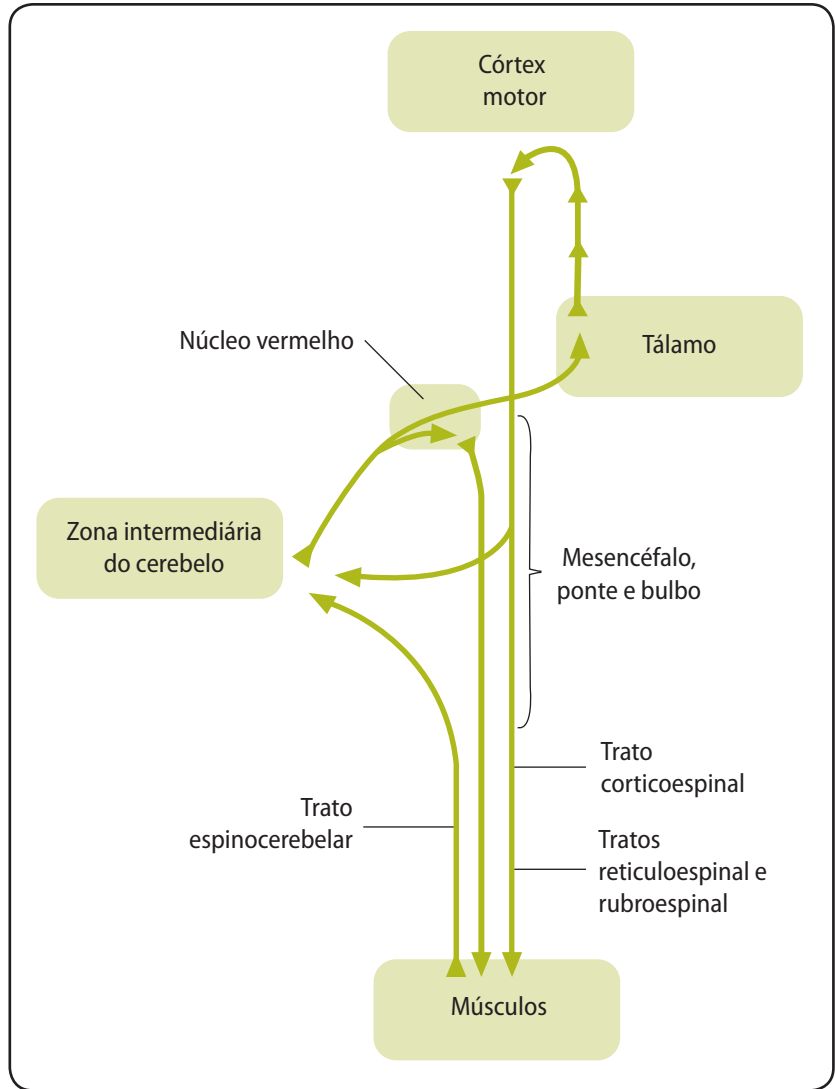
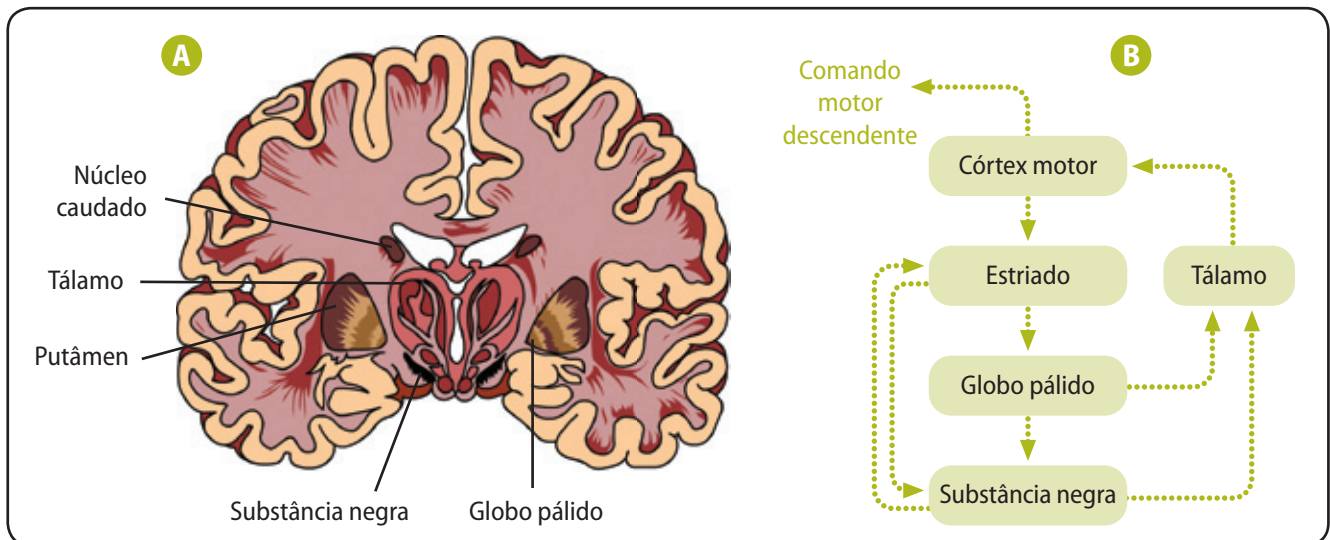



Figura 1.37 - Os gânglios da base participam na estruturação dos comandos elaborados pelo córtex para as posturas que antecedem os movimentos, facilitam o início dos movimentos voluntários e o seu automatismo. Isso ocorre pelas alças de retroação que o córtex e os gânglios da base estabelecem entre si.

Da mesma forma que o córtex somatossensorial, as áreas motoras também exibem uma somatotopia, em especial a área motora primária, onde uma representação maior da boca, garganta e mãos é compatível com a ocorrência de unidades motoras menores nesses locais. Todavia, a ideia inicial de que cada neurônio ativado nessas áreas induz à ativação de um músculo específico deu lugar ao conceito de que a ativação da área motora primária é responsável por movimentos simples, envolvendo uma única articulação, enquanto a ativação da área pré-motora é responsável por movimentos mais complexos, envolvendo várias articulações.

Um reforço para o abandono da crença de que a área motora primária é a única responsável pela execução dos movimentos vem de estudos anatômicos que mostram conexões monossinápticas de áreas corticais pré-motoras com núcleos que coordenam os movimentos de mãos e braços. Todavia, também é notório, por estudos que medem a irrigação sanguínea cortical durante a execução dos movimentos, que o planejamento e o aprendizado de movimentos iniciados por estímulos internos (mentalização ou lembrança de um movimento) ativa de forma expressiva a área motora suplementar, e que após um período de treinamento prolongado, o controle da sequência de movimentos é transferido para o córtex motor primário.

A área motora suplementar recebe rica aferência do putâmem, que por sua vez também recebe profícua aferência dopaminérgica da substância negra. No mal de Parkinson, a degeneração desses neurônios dopaminérgicos prejudica a ativação da área motora suplementar pelos gânglios da base e, como consequência, ocorre a lentificação dos movimentos (bradicinesia) e dificuldade em os iniciar. Já os movimentos desencadeados por estímulos externos, como a aceleração de um veículo perante a passagem da luz vermelha para a verde, em um sinal de trânsito, utilizam o processamento das áreas pré-motoras laterais. Tanto é que lesões nessas áreas não impedem a execução de um movimento *per se*, mas apenas o seu aprendizado associativo. Por isso, pacientes com Parkinson podem iniciar movimentos quando estimulados visualmente, por exemplo, depois de um período de esforço para iniciá-los intencionalmente.

As avaliações da atividade de neurônios no córtex motor primário mostraram uma preferência para movimentos em uma

determinada direção, ou seja, uma seletividade direcional, acrescida de uma codificação para força e velocidade do movimento. Assim, para cada movimento temos a ativação de uma população de neurônios, e a soma vetorial de suas sensibilidades direcionais nos permite prever a direção final do movimento. Todavia, movimentos iguais realizados com propósitos diferentes recrutam populações distintas de neurônios no córtex. Isso é uma forte evidência de que processamentos paralelos para uma mesma sequência de ações são elaborados no sistema nervoso.

Embora tenha sido mencionado que as áreas pré-motoras contribuam para a execução dos movimentos, a área motora primária contribui com 50% das projeções descendentes para a medula espinal. As outras fibras que compõem o chamado trato corticoespinal são provenientes do córtex pré-motor e motor suplementar, e até das áreas somatossensoriais. Elas descem ipsolateralmente (do mesmo lado) até a medula oblonga, onde se concentram nas pirâmides. Nesse local, 90% das fibras cruzam a linha média formando o trato corticoespinal lateral e 10% desce pelo mesmo lado, formando o trato corticoespinal anterior, que cruza a linha média apenas na medula espinal.

Os neurônios dos tratos corticoespinais estabelecem contatos com motoneurônios no corno anterior e na zona intermediária da medula espinal. Esses contatos são frequentemente monossinápticos para com os motoneurônios alfa, e polissinápticos para com os motoneurônios gama.

1.7 Sistema nervoso autônomo, sistema límbico e expressão de emoções

Os seres humanos possuem um sistema motor especializado em promover as relações com o ambiente através da movimentação de suas partes e do deslocamento do indivíduo em seu meio. Outro segmento do sistema nervoso, denominado sistema nervoso autônomo (SNA), promove os ajustes viscerais para manter a homeostasia, e pode ser discriminado do sistema motor em vários aspectos. Apesar disso, encontramos íntimas relações funcionais entre eles; um exemplo disso é que, quando acionamos voluntariamente

um músculo esquelético, os vasos sanguíneos em seu interior se dilatam, favorecendo o fluxo sanguíneo. Da mesma forma, a respiração está sob controle autonômico, mas, ao proferirmos palavras, nós a modulamos constantemente.

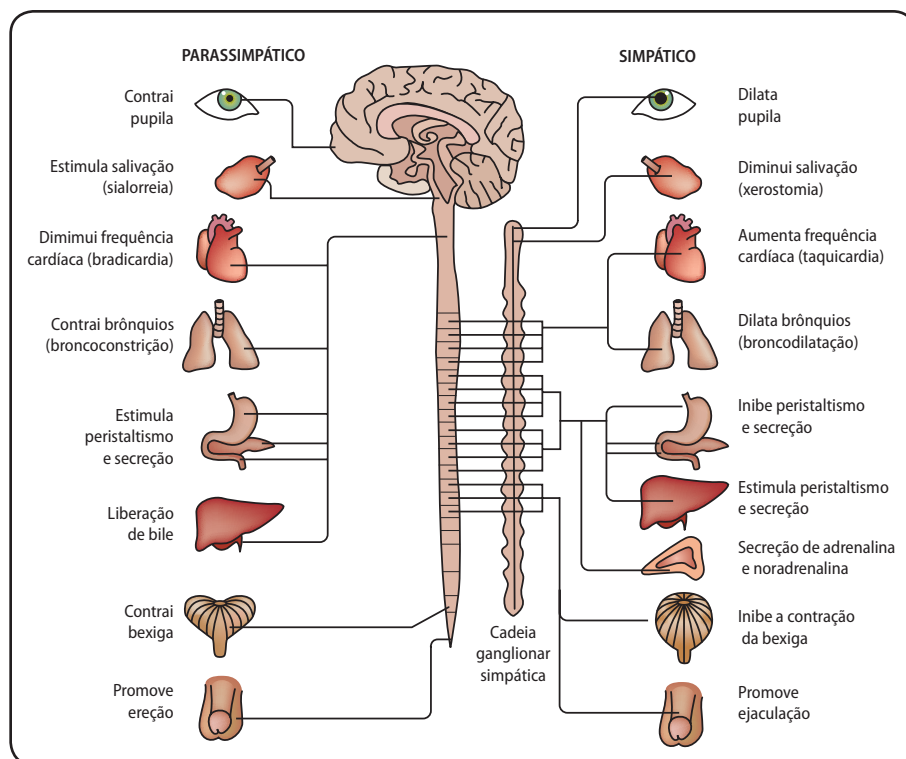
Embora à primeira vista pareça que o SNA esteja envolvido apenas com ajustes homeostáticos, ele participa também na expressão de emoções. Exemplos dessa atividade são a piloereção e a midríase. A piloereção, que homeostaticamente proporciona conservação de temperatura, é utilizada por uma boa parte dos vertebrados para se manterem aquecidos no frio; todavia, ela também serve para simular um aumento do corpo, impressionando quem os observa nos momentos de raiva ou de cortejo. A midríase é a dilatação da pupila, que pode ocorrer de forma reflexa, otimizando a quantidade de luz incidente nos olhos, e que também pode ser exibida como demonstração de emoção: raiva, medo, paixão e outras mais.

O SNA está estruturado em duas divisões de nervos periféricos, que comunicam as vísceras com o SNC, e que são denominadas divisão simpática e parassimpática. Uma terceira divisão contendo os nervos que se localizam nas paredes do trato gastrointestinal também faz parte do SNA, e talvez seja o segmento que mais justifique o nome do sistema. Os plexos nervosos, denominados intramurais, têm a capacidade de promover atividade visceral reflexa bastante coordenada na víscera quando desvinculados do SNC. Por outro lado, o termo *autônomo*, conferido até então ao sistema por se acreditar que ele não sofresse interferência de comandos voluntários, é muitas vezes questionado. A respiração é um exemplo claro de que podemos intervir voluntariamente na atividade visceral, facilmente em algumas e com mais dificuldade em outras.

Uma vez que o sistema entérico será abordado com mais propriedade no capítulo sobre o sistema digestório, e que a anatomia das divisões simpática (SNS) e parassimpática (SNP) também é abordada na disciplina de *Anatomia*, nós vamos nos ater às características funcionais desses sistemas, que estão representados na figura 1.39.

Questões com a **abrangência** e **o modo de atuação** de cada sistema lhes conferem algumas características próprias. Embora, à primeira vista, pareça que as duas divisões inervam todas as

Figura 1.39 - Os sistemas simpático e parassimpático inervam as vísceras modificando as suas atividades. O padrão de conexão e os principais efeitos promovidos nos órgãos pelo sistema simpático estão no lado direito da figura, e os do sistema parassimpático estão representados no lado esquerdo.

Sinergia
Derivada do grego *synergía* (*sýn*, cooperação, e *érgon*, trabalho). O efeito do trabalho ou esforço coordenado de vários subsistemas na realização de uma tarefa complexa ou função.

vísceras com efeitos que se antagonizam, nem todas as estruturas são coordenadas pelos dois sistemas, e algumas vezes os seus efeitos são **sinergistas**. A piloereção é promovida apenas pela atividade simpática; quando ela aumenta, promove o levantamento dos pelos, e quando a atividade diminui, os pelos se abaixam.

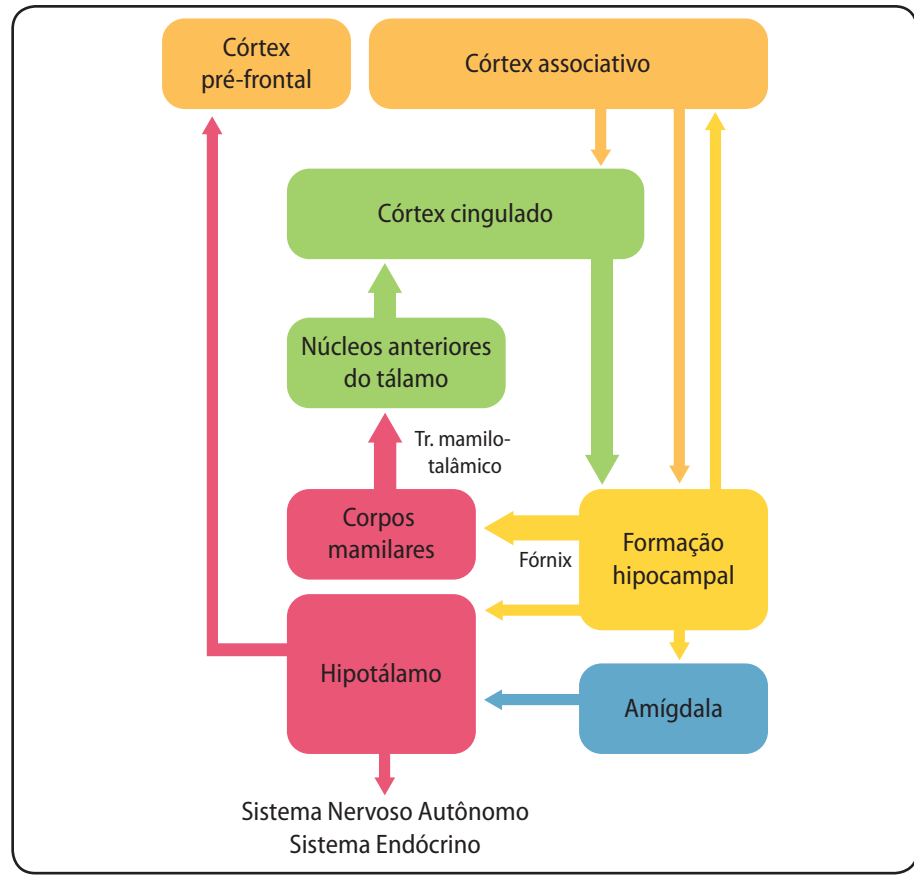
O sistema reprodutor tem a parte vascular promotora do ingurgitamento do pênis, da vagina e dos grandes lábios, promotores do ato sexual, sob comando do SNP, enquanto as contrações dos canais condutores do sêmem no momento da ejaculação são promovidas pelo SNS. Temos, nesse caso, estruturas diferentes sendo inervadas por divisões diferentes do SNA, mas as duas agem de forma a tornar efetiva a reprodução. De uma forma geral, as inervações dos nervos do SNS tendem a ser mais abrangentes do que as do SNP.

A "resposta em massa" promovida pelo SNS promove uma constelação de alterações que parecem preparar o indivíduo para emergências ("luta ou fuga"), diminuindo a atividade das vísceras que não são essenciais para o momento e estimulando as funções cardiovasculares e respiratórias, o metabolismo, a musculatura somática, a atividade cerebral e o alerta. Parte dessas respostas é promovida pela inervação direta dos terminais nervosos sobre os tecidos-alvo, mas é preciso

Figura 1.40 - O SNA possui uma conexão profícua com núcleos do SNC, e, de forma especial, com o hipotálamo. Esta região do diencéfalo organiza respostas viscerais em função das aferências que recebe dos sistemas sensoriais (A) e límbico (B), recrutando as vias efetoras periféricas do simpático e do parassimpático.

destacar a atividade da porção medular da glândula supra-renal. Ela é composta de células cromafins, que secretam catecolaminas.

Essa secreção é feita na circulação sanguínea, pelo que a epinefrina (80%) e a norepinefrina (20%) atuam como hormônios. Fora dos momentos de recrutamento "em massa", o SNS mantém um tônus básico sobre a atividade visceral. O recrutamento do SPS, por outro lado, tende a promover a ativação de órgãos ou sistemas

Figura 1.41 - O sistema límbico é composto por estruturas prosencefálicas que se comunicam. O circuito original proposto incluía o hipotálamo, o giro do cíngulo, a formação hipocampal e a amígdala. Mais tarde foi incorporado o tálamo, porções do hipotálamo que não estavam incluídas e as áreas corticais como um todo. A esse conjunto de estruturas está atribuída a função de gerar motivações e dar conotações emocionais aos estímulos que recebemos, aos pensamentos que criamos e às lembranças que evocamos.

de forma mais localizada. Após a ingestão de alimentos, por exemplo, a atividade parassimpática se intensifica no Sistema digestório, de forma a promover a digestão e absorção dos alimentos.

*O termo **motor** nesse caso deve ser entendido como sinônimo de um comando efetor, que promove alteração de estado da estrutura-alvo inervada.*

Mais um conceito clássico sobre o SNA é o de que ele é um conjunto de fibras eferentes que atua sobre a atividade de glândulas, musculatura cardíaca e musculatura lisa. Embora essa afirmação seja verdadeira, os nervos que compõem o SNA contêm componentes aferentes viscerais, ou seja, as informações sensoriais geradas nas vísceras são encaminhadas aos gânglios periféricos ou ao SNC, promovendo respostas reflexas viscerais ou somáticas, e informando os centros superiores encefálicos sobre o funcionamento das vísceras. Essas sensibilidades geralmente não afloram em nossa consciência, mas, mesmo assim, são capazes de modificar os comandos ***motores*** para as vísceras (figura 1.40) e musculatura esquelética.

Sistema límbico
Conjunto de estruturas cerebrais ao qual se atribui a geração das emoções. É composto pelo hipotálamo, hipocampo, amígdala, áreas corticais e tálamo. A estimulação de algumas dessas estruturas induz manifestações viscerais e motoras que no conjunto estão presentes em comportamentos específicos.

Pelas relações que este sistema tem com o **Sistema Límbico** (figura 1.41), as manifestações viscerais são capazes de induzir alterações emocionais; por outro lado, as emoções também são capazes de alterar as funções viscerais. Basta ingerirmos uma refeição com sen-

timentos de raiva ou medo para vermos o mau funcionamento do sistema digestório sob efeito de uma descarga simpática acentuada.

1.7.1 Mediadores e receptores no SNA

Os efeitos que o SNA promove nas vísceras são realizados pela ação dos mediadores liberados nos contatos sinápticos e pela adrenalina circulante. A acetilcolina (Ach) é encontrada na inervação parassimpática, e a norepinefrina (NE) na inervação simpática das vísceras. Nos gânglios do SNS e do SNP o mediador classicamente apontado é a Ach.

Todavia, em menor quantidade, outros transmissores participam do processo de transferência e integração das informações no SNA. As fibras pré-ganglionares podem produzir encefalinas, e as pós-ganglionares , somatostatina. Essas moléculas são co-liberadas com as catecolaminas, modulando suas ações. Assim como esses neuropeptídios, outros participam da integração sensorial nos gânglios do SNA, a saber, o neuropeptídio Y (NY) e o hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH).

Os efeitos do SNA sobre as estruturas periféricas dependem, obviamente, da presença do mediador químico, mas é o tipo de receptor e os seus mecanismos de ação que determinam se a resposta será excitatória ou inibitória. E, para um mesmo receptor, os mecanismos de ação podem ser diferentes em tecidos diferentes.

Os receptores **colinérgicos** encontrados nos gânglios **simpáticos** e na comunicação da fibra primária simpática com a medula da supra-renal são do tipo **nicotínico**. Os receptores colinérgicos encontrados na comunicação das fibras secundárias do **SPS** com os tecidos são do tipo **muscarínicos**. Eles podem ser encontrados excepcionalmente em alguns contatos no SNS, especialmente na inervação das glândulas sudoríparas que participam do processo de regulação da temperatura.

Os **receptores adrenérgicos** medeiam as respostas simpáticas, tanto nas terminações nervosas onde a NE atua, como na ação disseminada promovida pela Epi na circulação sanguínea. Temos 4 tipos de receptores adrenérgicos que operam com diferentes mecanismos de ação, e promovem diferentes respostas, são os receptores do tipo α^1, α^2, β^1 e β^2.

Receptores

Receptores colinérgicos são os receptores para a Ach, primariamente divididos em dois grandes grupos:

- Os **receptores nicotínicos** são canais iônicos na membrana plasmática de algumas células, cuja abertura é desencadeada pelo neorotrasmissor acetilcolina, fazendo parte do sistema colinérgico. O seu nome deriva do primeiro agnista seletivo encontrado para estes receptores, a nicotina, extraída da planta *Nicotiana tabacum*. O primeiro antagonista seletivo descrito é o curara (*d-tubocurarina*). Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Receptor_nicotínico>. Acesso em: 20 fev. 2009.
- Os **receptores muscarínicos** são receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G e que são estimulados pela acetilcolina. Seu nome deriva de sua ligação com a muscarina, fármaco presente no cogumelo *Amanita muscaria*, que os ativa seletivamente. O seu antagonista clássico é a atropina, produzida, por exemplo, pela planta *Atropa belladonna*. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Receptor_muscarínico>. Acesso em: 20 fev. 2009.

Receptores adrenérgicos são os receptores que se ligam à Epinefrina (Epi) ou à Norepinefrina (NE).

Os receptores β^1 respondem à Epi e à NE com a mesma potência, enquanto os receptores β^2 respondem preferencialmente à Epi. Os receptores α^1 respondem com apenas um pouco mais de potência à Epi do que à NE, mas quando comparados com os receptores β, mostram-se bastante insensíveis às catecolaminas. Os receptores α e α1 promovem a contração da musculatura lisa dos vasos sanguíneos da pele e da musculatura, dos esfíncteres gastrointestinais e da bexiga, da musculatura radial da íris e dos músculos eretores dos pelos.

Os receptores β2, por outro lado, induz ao relaxamento da musculatura da parede da bexiga e do sistema gastrointestinal, da musculatura lisa dos bronquíolos e da parede dos vasos sanguíneos que irrigam a musculatura esquelética, promovendo vasodilatação. Os receptores β1 estão mais envolvidos com a atividade do coração e as funções metabólicas como a gliconeogênese, lipólise e secreção de renina.

De posse dessas informações, sugerimos um exercício de criatividade, imaginando situações onde ocorre a ativação de descargas simpáticas e/ou parassimpáticas, e buscando a explicação para as respostas indicadas na Tabela 1.1.

Órgão	Ação	Receptor	Ação	Receptor
Coração				
Nodo AS, freq. card.	↑	β1	↓	M
Condução no nodo AV	↑	β1	↓	M
Contratilidade	↑	β1	↓ (nos átrios)	M
Músculo liso vascular				
Pele, esplâncnico	Constrição	α1		
Músculo esquelético	Dilatação	β2		
Músculo esquelético	Constrição	α1		
Endotélio			Libera EDRF	M
Bronquíolos	Dilatação	β2	Constrição	M
Sistema Gastrointestinal				
Músculo liso, paredes	Relaxamento	α2, β2	Contração	M
Músculo liso, esfíncteres	Contração	α1	Relaxamento	M
Secreção salivar	↑	β1	↑	M
Secreção ácida gástrica			↑	M
Secreção pancreática			↑	M
Bexiga				
Parede, músculo detrusor	Relaxamento	β2	Contração	M
Esfíncter	Contração	α1	Relaxamento	M
Genitália masculina	**Ejaculação**	**α**	**Ereção**	**M**
Olho				
Músculo radial, íris	Dilata a pupila	α1		
Músculo esfíncter circular, Íris			Constrição da pupila (miose)	M
Músculo ciliar	Dilata (visão a distância)	β	Contração da pupila (visão próxima)	M
Pele				
Glândulas sudoríparas, reguladoras da temp.	↑	M*		
Glândulas sudoríparas, estresse	↑	α		
Músculo eretor do pelo	Contração	α		
Glândulas lacrimais			Secreção	M
Fígado	Gliconeogênese, glicogenólise	α, β2		
Tecido adiposo	Lipólise	β1		
Rim	Secreção renina	β1		

Tabela 1.1 - Relação dos efeitos da ativação das divisões simpática e parassimpática sobre as vísceras no corpo humano. Os efeitos observados dependem dos tipos de receptores colinérgicos e adrenérgicos e os mecanismos de transporte iônico de membrana, assim como as vias metabólicas que eles ativam no interior das células.

AV (atrioventricular); **EDRF** (do inglês, *endothelial-derived relaxing factor* – fator de relaxamento derivado do endotélio); **M** (receptor muscarínico); **AS** (sinoatrial). *Neurônios colinégicos simpáticos.

Resumo

Este capítulo destinou-se ao estudo da homeostasia e da neurofisiologia. Cada um merece ser resumido separadamente.

A respeito da homeostasia podemos, dizer que: as células do organismo humano precisam de condições físicas e químicas favoráveis para se manterem vivas e desempenharem suas funções. Essas condições devem permanecer relativamente estáveis no ambiente interno do indivíduo, o que requer sistemas de controle que coordenem as diversas funções envolvidas nessa tarefa. Esses sistemas envolvem alças de retroação e relações que podem produzir alterações pronunciadas em alguns parâmetros fisiológicos para que o produto final seja uma certa estabilidade do meio interno, em processos chamados homeostáticos, pois têm a função de manter a homeostasia.

Faz parte dos processos homeostáticos o transporte de massa líquida do sangue para os tecidos, nutrindo-os com as moléculas absorvidas pelos intestinos ou com o oxigênio absorvido pelos pulmões. Em um processo semelhante, mas no sentido inverso, um fluxo de massa deve facilitar o transporte de subprodutos do metabolismo celular como a ureia e o gás carbônico do compartimento intersticial para o sangue, que os transporta para os órgãos encarregados de eliminá-los, entre eles os rins, o intestino e os pulmões. Para que esse transporte através dos capilares sanguíneos ocorra com propriedade, a força resultante da interação das pressões osmótica e hidráulica dentro e fora dos capilares precisa ser considerada.

Discutimos aqui o conceito de homeostasia e apresentamos a relação entre as forças que promovem a filtração capilar, assim como as consequências de um desequilíbrio delas na geração de edema de líquido intersticial.

A respeito da neurofisiologia, apresentamos que: as relações que o organismo humano empreende com o meio ambiente dependem da recepção de informações desse meio através dos sistemas somatossensorial, visual, auditivo, vestibular, olfativo e gustativo. As informações são obtidas pelos receptores, estruturas especializadas na detecção de características físicas ou químicas dos estímulos.

Nervos periféricos levam as informações até o sistema nervoso central (SNC), onde elas são processadas e podem aflorar conscientemente, participando da construção das percepções.

Outras entradas sensoriais têm a função de participar dos sistemas de controle homeostáticos e não nos damos conta de sua presença. Através do processamento no SNC podemos elaborar comandos motores para, através da nossa massa muscular esquelética, realizar movimentos e deslocamentos, reagindo a estes estímulos com a busca ou o afastamento do que os provoca. O controle da musculatura esquelética é realizado em vários níveis hierarquicamente organizados. O mais simples encontra-se na medula espinal, que isolada é capaz de promover comportamentos reflexos.

O tronco cerebral, entre suas múltiplas funções, tem o papel importante de manter um tônus ativador sobre os músculos antigravitacionais. O cerebelo coordena movimentos em progressão e os gânglios da base participam da inicialização, aprendizado e estruturação de comportamentos motores, trabalhando em íntima associação com o córtex motor, responsável pela elaboração das estratégias e do recrutamento das unidades motoras que executam a tarefa.

Além da massa muscular esquelética, uma parte do nosso sistema nervoso comanda as ações viscerais, modificando a atividade de glândulas, musculatura lisa e cardíaca. As divisões simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo têm responsabilidade crucial nesse processo, juntamente como o sistema neuroentérico, que será abordado adiante no capítulo sobre o sistema digestório. Os componentes centrais do sistema nervoso autônomo também participam da expressão das emoções, compondo um sistema ainda maior denominado Sistema Límbico.

Os sistemas abordados e os que estão por vir trabalham de forma integrada e buscam a harmonia em suas relações. É graças ao papel do sistema nervoso como elemento de controle na relação entre os diversos sistemas que o organismo pode se relacionar com o meio ambiente e manter as suas características internas típicas de um indivíduo saudável.

Referências

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neuroscience**: Exploring the brain. 1. ed. Baltimore: Willians & Wilkins, 1996.

COSTANZO, L. S. **Fisiologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. **Principles of Neural Science**. 4. ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Fisiologia Médica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

LENT, R. **Cem Milhões de Neurônios.** Rio de Janeiro: Atheneu, 2002.

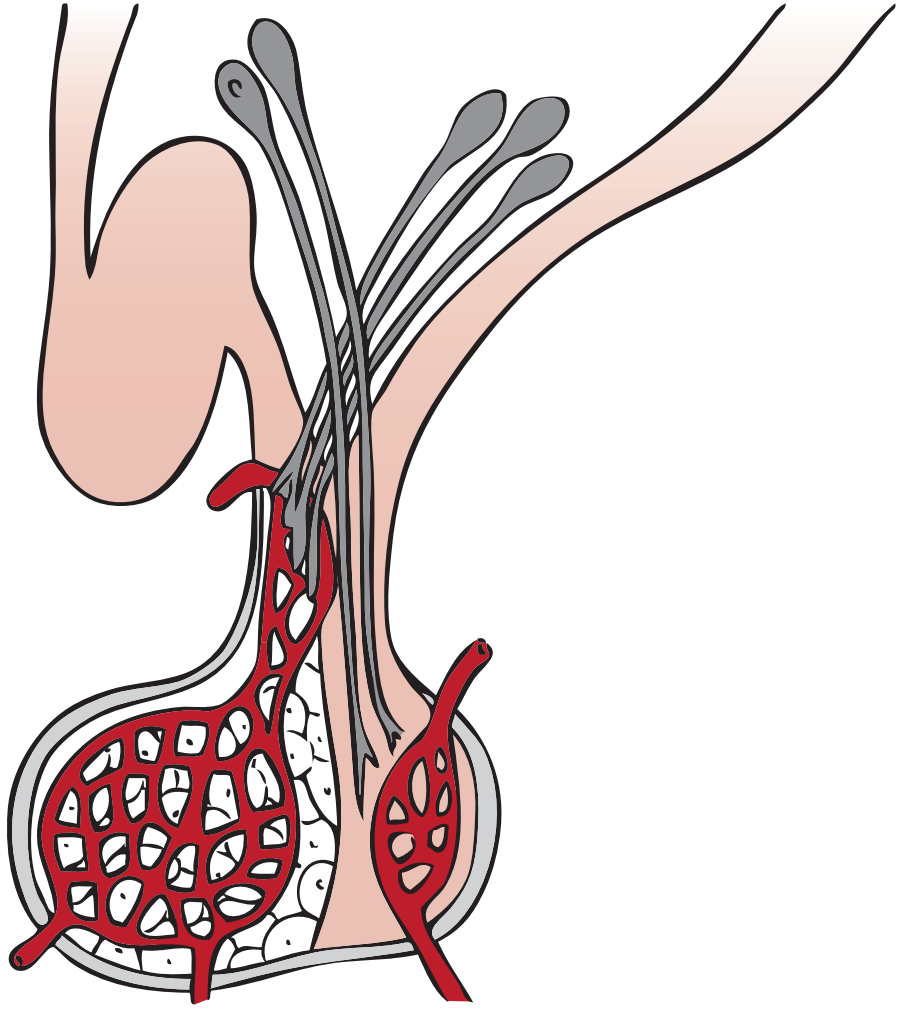
LEVY, M. N.; KOPPEN, B. M.; STANTON, B. A. **Fundamentos de Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

PATTON, H. D.; FUCHS, A. F.; HILLE, B; SCHER, A. M.; STEINER, R. **Textbook of Physiology**. Excitable Cells and Neurophysiology. 21. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1989.

PURVES, D.; AUGUSTINE, G. J.; FITZPATRICK, D.; HALL, W. C.; MCNAMARA, J. O.; WILLIAMS, S. M. **Neuroscience**. 3. ed. Sunderland: Sinauer, 2004.

SHUMWAY-COOK, A.; WOOLLACOTT, M. H. **Motor Control**: Translating research into clinical Practice. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

CAPÍTULO 2

CAPÍTULO 2

Fisiologia Endócrina

O sistema endócrino está relacionado com o crescimento, amadurecimento, massa corporal, reprodução e comportamento, além de participar no controle do fluxo de substratos e minerais para a manutenção da homeostase química. Neste capítulo, você vai conhecer melhor a interrelação da fisiologia endócrina com o sistema nervoso e o envolvimento dos hormônios na regulação do metabolismo.

Laura Difini Leite

2.1 Visão geral do sistema endócrino

Prezado(a) aluno(a), você já observou ao estudar o capítulo 1 que os mecanismos homeostáticos visam preservar a constância do meio interno do nosso organismo, e, para isso, existem dois grandes sistemas integradores que regulam e integram funções de células diferentes e distantes: o sistema nervoso, que já vimos, e o sistema endócrino, que você vai estudar neste capítulo.

O sistema endócrino estuda a função de substâncias químicas chamadas "hormônios", as quais são normalmente liberadas na corrente sanguínea. Atuam em diversos locais do organismo, com a função de manter a homeostasia (por exemplo, a manutenção da glicose plasmática), de coordenar as atividades de vários tecidos para um objetivo comum (como o crescimento, por exemplo) ou coordenar essas atividades no sentido temporal (como os processos relacionados à reprodução).

O sistema nervoso e o sistema endócrino são dois sistemas sinalizadores que têm diversas características em comum:

a) Neurônios e células endócrinas secretam para a corrente sanguínea (hormônios liberadores do hipotalâmico e a ocitocina, por exemplo, são produzidos por neurônios mas são liberados no sangue);

b) Tanto células endócrinas como neurônios geram potenciais elétricos (células beta do pâncreas secretoras de insulina);

c) Existe hormônio com função de neurotransmissor e neurotransmissor com função de hormônio (os hormônios gastrointestinais secretina e gastrina são também produzidos nos neurônios do sistema nervoso central e periférico); e

d) Tanto o hormônio como o neurotransmissor interagem com receptores específicos nas células-alvo. Além disso, alguns estímulos evocam respostas tanto do Sistema Endócrino como do nervoso, que se somam no restabelecimento da homeostasia.

Os hormônios geralmente são produzidos por glândulas conhecidas (figura 2.1), mas praticamente quase todos os orgãos do corpo possuem tecidos secretores de hormônios. Ao serem liberados no sangue ou nos tecidos adjacentes, eles atuarão nas células-alvo exercendo suas funções específicas para, por fim, serem inativados e excretados pelo fígado e pelos rins. É claro que todas essas etapas acontecem mediante mecanismos de regulação, os quais veremos mais adiante.

Figura 2.1 - Localização das principais glândulas endócrinas do corpo humano. (Adaptado de <www.msd-brazil.com/.../mm_sec13_143.html>)

Nosso objetivo nesta seção é aprender algumas formas de comunicação do sistema endócrino, os tipos de hormônios existentes e como acontece a ação e regulação hormonal. Você pode observar, na figura 2.2, que existem quatro formas de comunicação do sistema endócrino:

a) Endócrina, quando células que constituem uma glândula produzem e liberam o hormônio na corrente sanguínea;

b) Neuroendócrina, quando um neurônio produz e libera o hormônio na corrente sanguínea;

c) Parácrina, quando as células do tecido produtor do hormônio o liberam no **líquido intersticial**, atingindo as células-alvo nas imediações; e

d) Autócrina, quando as células que produzem e liberam o hormônio atuam novamente sobre células idênticas, modulando sua própria secreção.

Líquido intersticial
O líquido que banha as células.

É interessante observar que a mesma substância produzida por um neurônio pode ser chamada de *neurotransmissor*, quando for liberada em uma sinapse (como você já aprendeu no capítulo 1) ou de *hormônio*, se for liberada na corrente sanguínea. Veja o exemplo da adrenalina: quando você está em perigo, em situações que chamamos de “luta ou fuga”, ela é liberada no

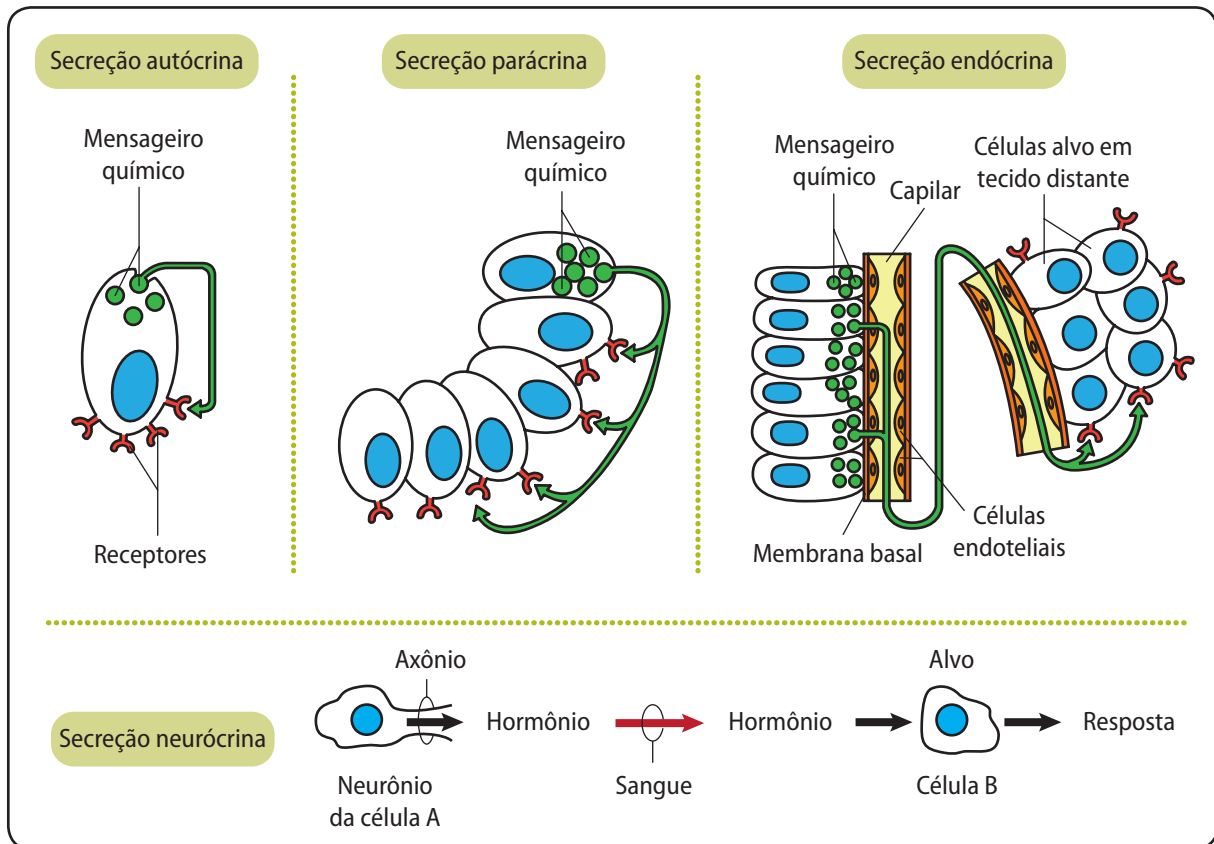



Figura 2.2 - Formas de comunicação do sistema endócrino: endócrina, neuroendócrina, parácrina e autócrina. (Adaptado de <http://www.trinity.edu/rblyston/MicroA/Lectures/L26-html/sld009.htm> e LEVY, 2006)

sangue pelas células da porção medular da glândula adrenal como um hormônio, e ao mesmo tempo nos terminais dos neurônios como um neurotransmissor.

Genericamente, os hormônios podem ser classificados em:

a) peptídicos (até 100 aminoácidos) ou proteicos (mais de 100 aminoácidos), categoria essa onde se encontram os hormônios hipotalâmicos ou hipofisários, que estudaremos mais tarde;

b) derivados de aminoácidos, como os hormônios tireoideos que derivam do aminoácido tirosina; e

c) hormônios esteroides, que derivam do colesterol, onde se enquadram os hormônios sexuais como a testosterona e o estrógeno, por exemplo.

O hormônio é liberado na corrente sanguínea em quantidades muito pequenas (***picomoles***) e é reconhecido por receptores nas

1 picomole = 10^{-12} mol/L

células-alvo, que são moléculas proteicas específicas e com alta afinidade pelo hormônio. O hormônio então se liga nesses receptores como se fosse uma chave (hormônio) na fechadura (receptor), provocando algum tipo de sinalização dentro da célula que poderá resultar no estímulo ou inibição de reações enzimáticas, transporte iônico, ou transcrição genética, por exemplo. O receptor do hormônio pode estar localizado na membrana plasmática da célula ou dentro da célula (no citoplasma ou núcleo). Vamos, a seguir, estudar essas duas maneiras de ação do hormônio.

Quando ocorre a associação hormônio-receptor na membrana plasmática, isso gera, dentro da célula, uma variedade de moléculas sinalizadoras ou ***segundos mensageiros*** no interior do citoplasma, os quais, por sua vez, regulam os processos metabólicos e outros eventos, como você pode observar na figura 2.3, com o AMPc. Nesse caso, as informações para a resposta celular são transmitidas ao citoplasma quando o hormônio se liga ao receptor da membrana. O hormônio representa um sinal extracelular que é bastante amplificado pelos segundos mensageiros. Esse é o caso dos hormônios peptídicos e proteicos.

AMPc, GMPc, Ca^{++}, 1,4,5-trifosfatode inositol (IP3), diacilglicerol, tirosina cinases, proteína-tirosina fosfatases, proteínas transdutoras de sinal e ativadoras da transcrição, e óxido nítrico.

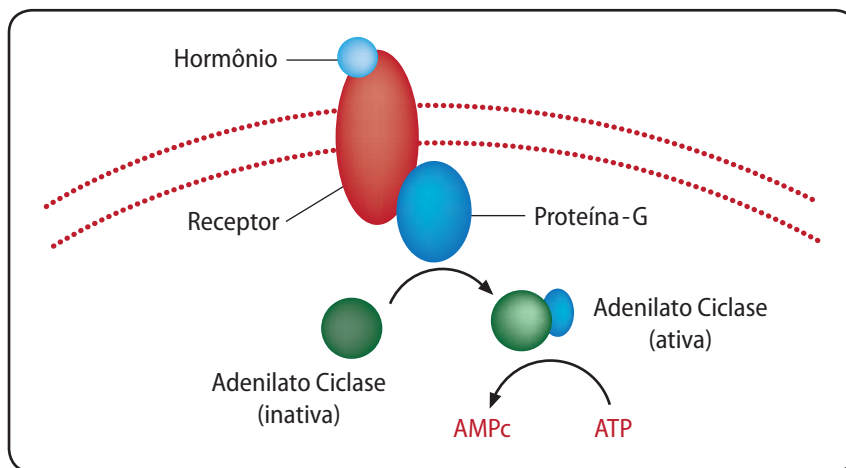



Figura 2.3 - AMPc representado como exemplo de segundo mensageiro. O hormônio liga-se primeiro ao receptor, causando uma mudança conformacional, abrindo o sítio de ligação da proteína G, permitindo que esta se ligue a ele. A ligação da adenilato ciclase à proteína G ativa a primeira, permitindo a ativação do AMPc. (Adaptado de <http://themedicalbiochemistrypage.org/pkacamp.jpg>)

Em contraste, quando ocorre a associação hormônio-receptor dentro do citoplasma ou do núcleo (isso acontece com os hormônios

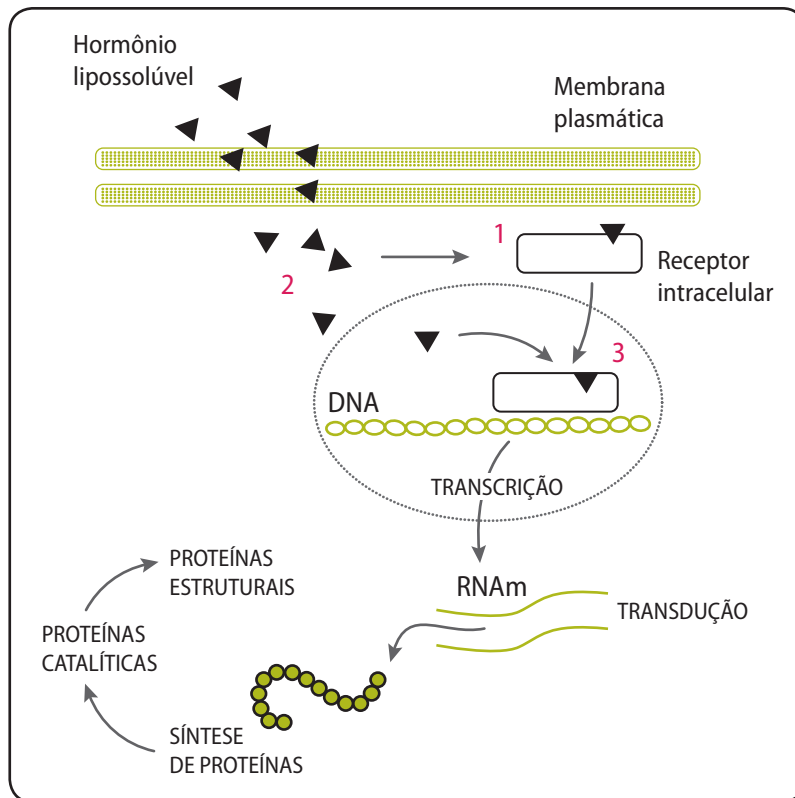



Figura 2.4 - Mecanismo de ação de hormônios lipossolúveis. Os hormônios difundem-se através da membrana plasmática, podendo fixar-se ao receptor no citosol (1), ou fixar-se ao receptor intranuclear (3) após difusão pelo citoplasma (2). O complexo hormônio-receptor interage com a molécula de DNA; inicia-se então a transcrição dos genes e a síntese de diferentes proteínas.

esteroides, vitamina D e hormônios tireoideanos), o complexo hormônio-receptor finalmente interage com moléculas de DNA e altera a expressão gênica induzindo ou reprimindo a mensagem genética, aumentando ou reduzindo a concentração de proteínas celulares, como você pode observar na figura 2.4. O início das ações hormonais é geralmente mais lento nesse caso, em comparação àquelas mediadas por segundos mensageiros citoplasmáticos.

No início desta seção foi dito que a secreção dos hormônios está relacionada aos seus papéis na manutenção da homeostasia, quer dizer que essa secreção pode ser “ligada” ou “desligada”, quando necessário. Esses ajustes podem ser executados por mecanismos de *feedback* (retroalimentação). O *feedback* pode ser negativo ou positivo. O *feedback* negativo é o mecanismo mais importante e comum para regular a secreção hormonal. O *feedback* positivo é raro (acontece em poucas/raras situações).

O termo *feedback* significa que algum elemento da resposta fisiológica a um hormônio “retroalimenta”, direta ou indiretamente, na glândula endócrina que secretou o hormônio, alterando a sua velocidade de secreção para mais ou para menos.

O conceito de *feedback* negativo rege e sustenta praticamente a regulação homeostática em todos os sistemas do organismo. Aplicando agora esse conceito aos sistemas endócrinos, o *feedback* negativo significa que alguma característica da ação hormonal, direta

ou indiretamente, atua na glândula que inicialmente produziu o hormônio, estimulando ou inibindo sua secreção a fim de corrigir algum excesso ou falta do produto final.

Você pode observar a figura 2.5, que ilustra as alças de *feedback* negativo. Acompanhe a figura e veja que o hipotálamo está relacionado à hipófise anterior, a qual está relacionada a uma glândula endócrina periférica (p. ex., os testículos), causando a secreção do hormônio (p. ex., testosterona), que atua em tecidos-alvo (p. ex., músculo esquelético), produzindo as ações fisiológicas. Os hormônios retroalimentam a hipófise anterior e o hipotálamo, nesse caso inibindo as suas secreções hormonais.

Ainda observando a figura 2.5, veja que o ***feedback* de alça longa** significa que o hormônio retroalimenta toda a via do eixo hipotálamo-hipofisário, o ***feedback* de alça curta** significa que o hormônio

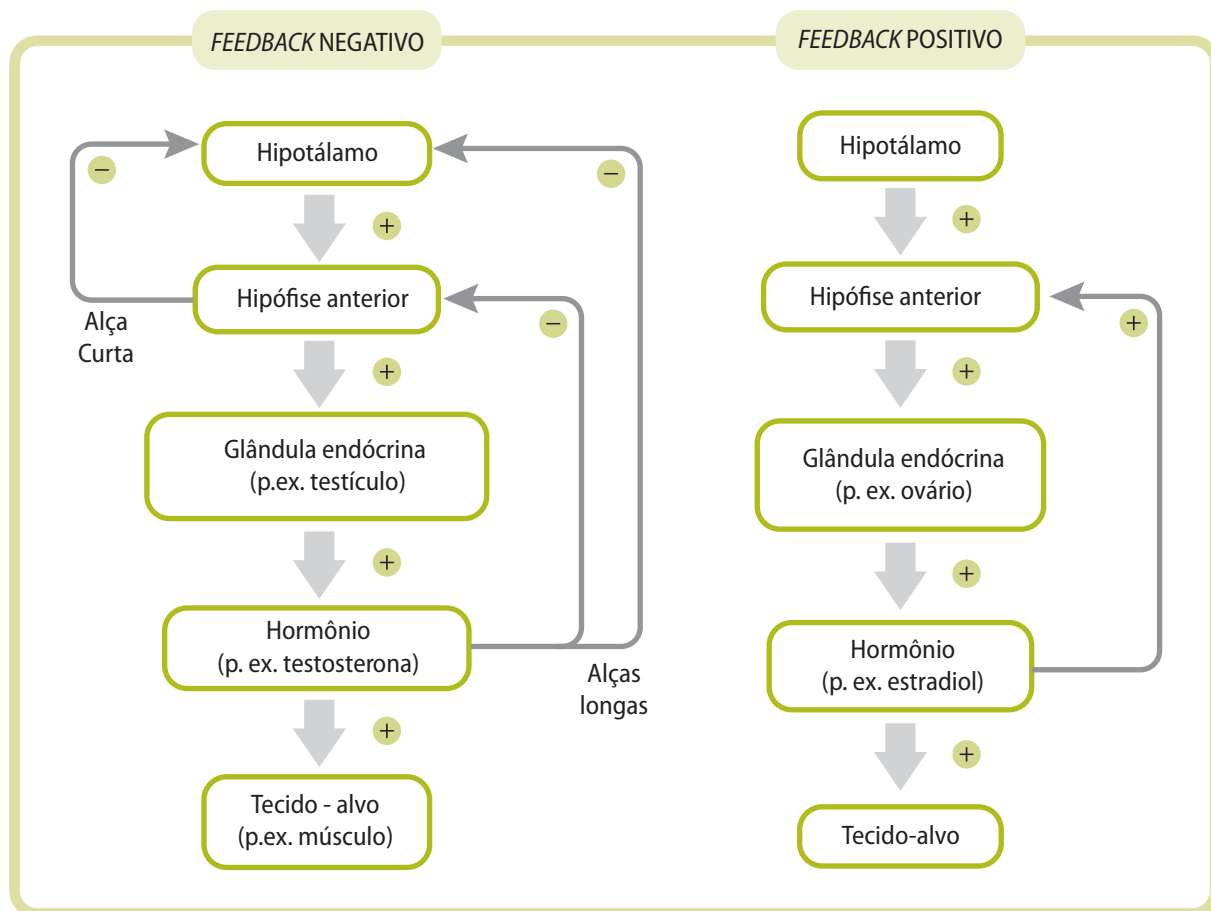



Figura 2.5 - Mecanismos de *feedback* negativo e positivo. O eixo hipotálamo-hipófise é usado como exemplo nesta ilustração. Sinais de "+" indicam estimulação; sinais de "-" indicam inibição. (Adaptado de COSTANZO, 2002)

da hipófise anterior retroalimenta o hipotálamo, inibindo a secreção do hormônio liberador hipotalâmico. Na figura não está ilustrada uma terceira possibilidade, ***feedback* de alça ultracurta**, na qual o hormônio hipotalâmico inibe a sua própria secreção, como por exemplo o hormônio liberador do hormônio do crescimento, o GHRH (do inglês *growth hormone-releasing hormone*).

Para facilitar sua compreensão, podemos dizer que o resultado geral de qualquer versão do *feedback* negativo é o de que, quando os níveis hormonais são considerados adequados ou altos, a secreção posterior do hormônio é inibida. Quando os níveis hormonais são considerados inadequados ou baixos, é estimulada a secreção do hormônio. O exemplo ilustrado na figura 2.5 representa uma regulação por *feedback* complexo, que se utiliza das alças de retroalimentação, mencionadas acima.

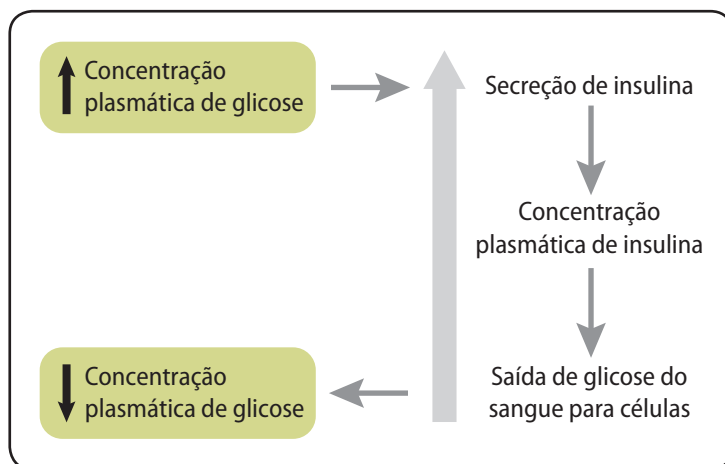



Figura 2.6 - *Feedback* negativo da glicose plasmática no controle de secreção de insulina.

Existe a regulação por ***feedback* simples**, que não utiliza o eixo hipotálamo-hipofisário, como você pode observar na figura 2.6. Nesse caso, por exemplo, a secreção de insulina é regulada pela concentração sanguínea de glicose. Assim, quando a concentração sanguínea de glicose é alta, a secreção pancreática de insulina é ativada; a seguir, a insulina atua nos seus tecidos-alvo (fígado, músculo e tecido adiposo), diminuindo a concentração sanguínea de glicose, trazendo-a de volta ao normal. Quando a concentração de glicose no sangue é reduzida, a insulina não é mais necessária e a sua secreção é inibida.

O ***feedback* positivo** é raro e autocrescente, porque provoca mais secreção do hormônio, e quando ocorre, conduz a um evento explosivo. No sistema endócrino, você pode acompanhar na figura 2.5 um exemplo de *feedback* positivo, ou seja, o do estrogênio na secreção do hormônio folículo-estimulante (FSH, do inglês *follicle-stimulating hormone*) e do hormônio luteinizante (LH, do inglês *luteinizing hormone*) pela hipófise anterior, no meio do ciclo menstrual, que você estudará mais adiante neste capítulo.

Outro exemplo de *feedback* positivo é a ocitocina, hormônio liberado pela hipófise posterior pela dilatação da cérvice uterina durante o trabalho de parto. A ocitocina estimula a contração uterina, que provoca a dilatação da cérvice até culminar com a saída do feto.

Caro(a) aluno(a), ficou claro para você que o mecanismo principal de regulação dos níveis circulantes de hormônios é por *feedback* negativo? Contudo, apesar desse ser o mecanismo mais comum, existem também outros fatores que regulam a secreção dos hormônios, como estágios do sono, desenvolvimento fetal e puberal, impulso sexual, estresse e emoção. Caso tenha permanecido alguma dúvida, revise novamente os conceitos de *feedback* negativo (simples e complexo) e *feedback* positivo, utilizando as figuras 2.5 e 2.6.

A resposta fisiológica de um tecido-alvo não depende somente dos níveis circulantes de um determinado hormônio. O resultado final da interação de um hormônio com suas células-alvo depende de diversos fatores, como: a concentração do hormônio; a duração de exposição ao hormônio; os intervalos entre exposições consecutivas; as condições intracelulares; os efeitos concomitantes de hormônios antagonistas ou sinérgicos; a quantidade de receptores nas células-alvo.

2.2 Relações hipotálamo-hipofisárias

A hipófise é considerada a glândula mestra da endocrinofisiologia. Está localizada na selaturca do osso esfenoide (selaturca é uma depressão da face superior do osso esfenoide). Encontra-se sob o controle neural do hipotálamo e sob controle por *feedback* pelas glândulas-alvo. A hipófise, também chamada de pituitária, consiste em um lobo posterior e um lobo anterior, porções estas de origens embriológicas distintas. A hipófise posterior é também chamada de neuro-hipófise, por ter origem neural. A hipófise anterior (ou adeno-hipófise) provém de origem epitelial da cavidade oral.

O hipotálamo, que você já estudou no capítulo 1, em neurofisiologia, está conectado à hipófise por uma região chamada **infundíbulo**, como você pode observar na figura 2.7. O hipotálamo controla a hipófise tanto por mecanismos neurais quanto hormonais.

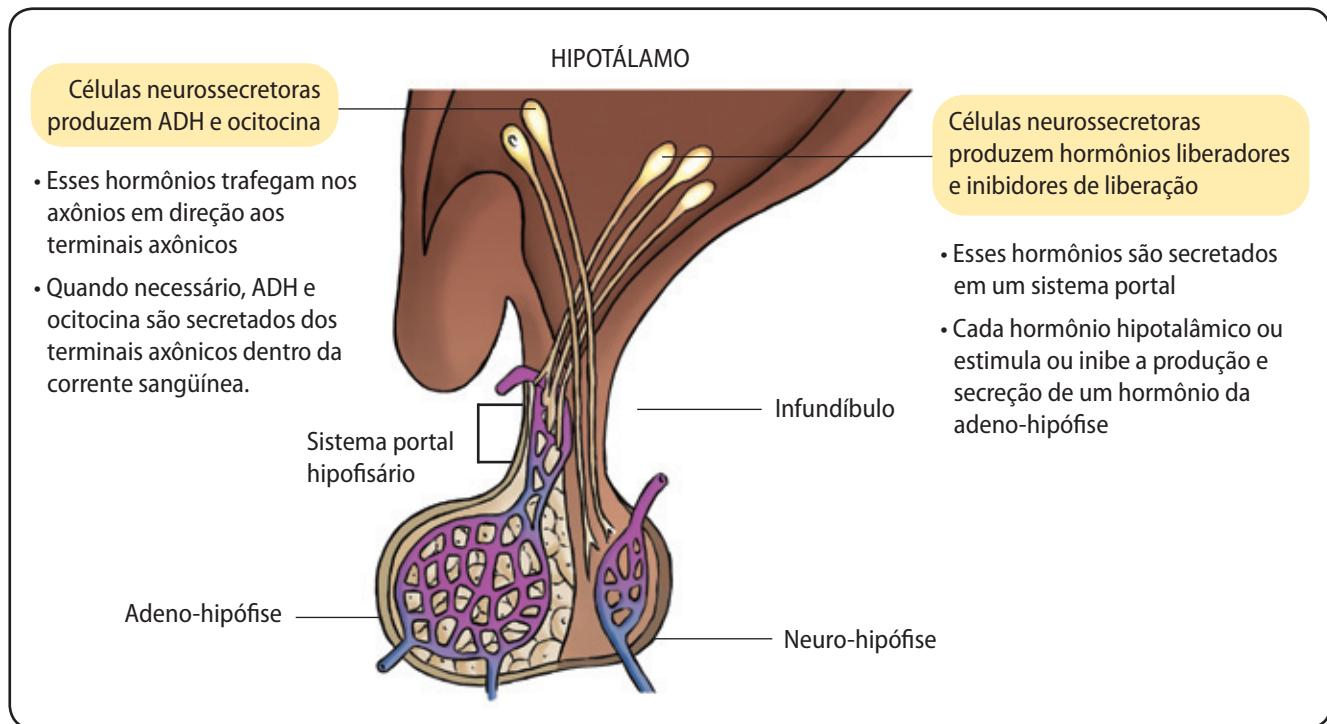



Figura 2.7 - Hipotálamo e neuro-hipófise com conexões neurais; adeno-hipófise com neurônios hipotalâmicos liberadores e inibidores; sistema porta-hipotálamo-hipofisário. (Adaptado de <http://www.scholarpedia.org/article/Models_of_hypothalamus>)

Uma vez que o hipotálamo recebe impulsos de diversas áreas como o tálamo, o sistema límbico, os olhos e o neocórtex, por exemplo, a função hipofisária pode ser influenciada por sono ou vigília, dor, emoção, medo, odor, luz e, possivelmente, até pelo pensamento! Outro aspecto a ser considerado é que as conexões neurais entre as diferentes áreas hipotalâmicas possibilitam que a produção dos hormônios hipofisários responda às alterações na atividade do sistema nervoso autônomo e às necessidades de energia do organismo, de regulação térmica, e de equilíbrio hídrico.

Preste atenção, caro(a) aluno(a), pois a proximidade dessas diversas áreas do hipotálamo tem lógica! Pense, por exemplo, no caso dos hormônios da glândula tireoide. Provavelmente você já ouviu

falar que eles aumentam o gasto de energia e a produção de calor. Pois bem, os neurônios hipotalâmicos que controlam a produção da glândula tireoide estão situados juntos aos neurônios que regulam a temperatura e o consumo energético pelo controle do apetite.

A relação entre o hipotálamo e a neuro-hipófise é estritamente neural, enquanto o hipotálamo e a adeno-hipófise estão ligados diretamente pelos vasos sanguíneos que formam o **sistema porta-hipotálamo-hipofisário**, dois plexos capilares que fornecem a maior parte do sangue ao lobo anterior e por onde são transportados os hormônios hipotalâmicos.

Vamos nos concentrar primeiramente na relação entre o hipotálamo e a neuro-hipófise. O lobo posterior não é constituído de tecido produtor de hormônios. É uma coleção de axônios cujos corpos celulares estão localizados no hipotálamo, como ilustra a figura 2.7. Isso quer dizer que é o hipotálamo que produz os hormônios transportados ao longo dos axônios em vesículas neurossecretoras e armazenados nos terminais dos axônios da neuro-hipófise. Quando o corpo celular é estimulado, as vesículas são liberadas por exocitose, o hormônio secretado penetra nos capilares, o sangue venoso da neuro-hipófise adentra a circulação sistêmica, que entrega os hormônios aos seus tecidos-alvo. São secretados dois hormônios peptídicos pela neurohipófise: hormônio anti-diurético (ADH) e ocitocina, que atuam sobre os seus respectivos orgãos-alvo: rim, mama e útero.

Diferentemente do lobo posterior, a adeno-hipófise é constituída por uma coleção de células endócrinas que secretam seis hormônios, sendo que as gonadotrofinas englobam os hormônios LH e FSH, como ilustra a figura 2.8. A adeno-hipófise está ligada diretamente ao hipotálamo pelos vasos sanguíneos do **sistema porta-hipotálamo-hipofisário**, que fornecem a maior parte do sangue ao lobo anterior. Os neurônios hipotalâmicos, por sua vez, sintetizam os hormônios liberadores e inibidores que vão atuar na adeno-hipófise.

Quando os corpos celulares dos neurônios hipotalâmicos são estimulados, os hormônios ali produzidos são secretados no tecido

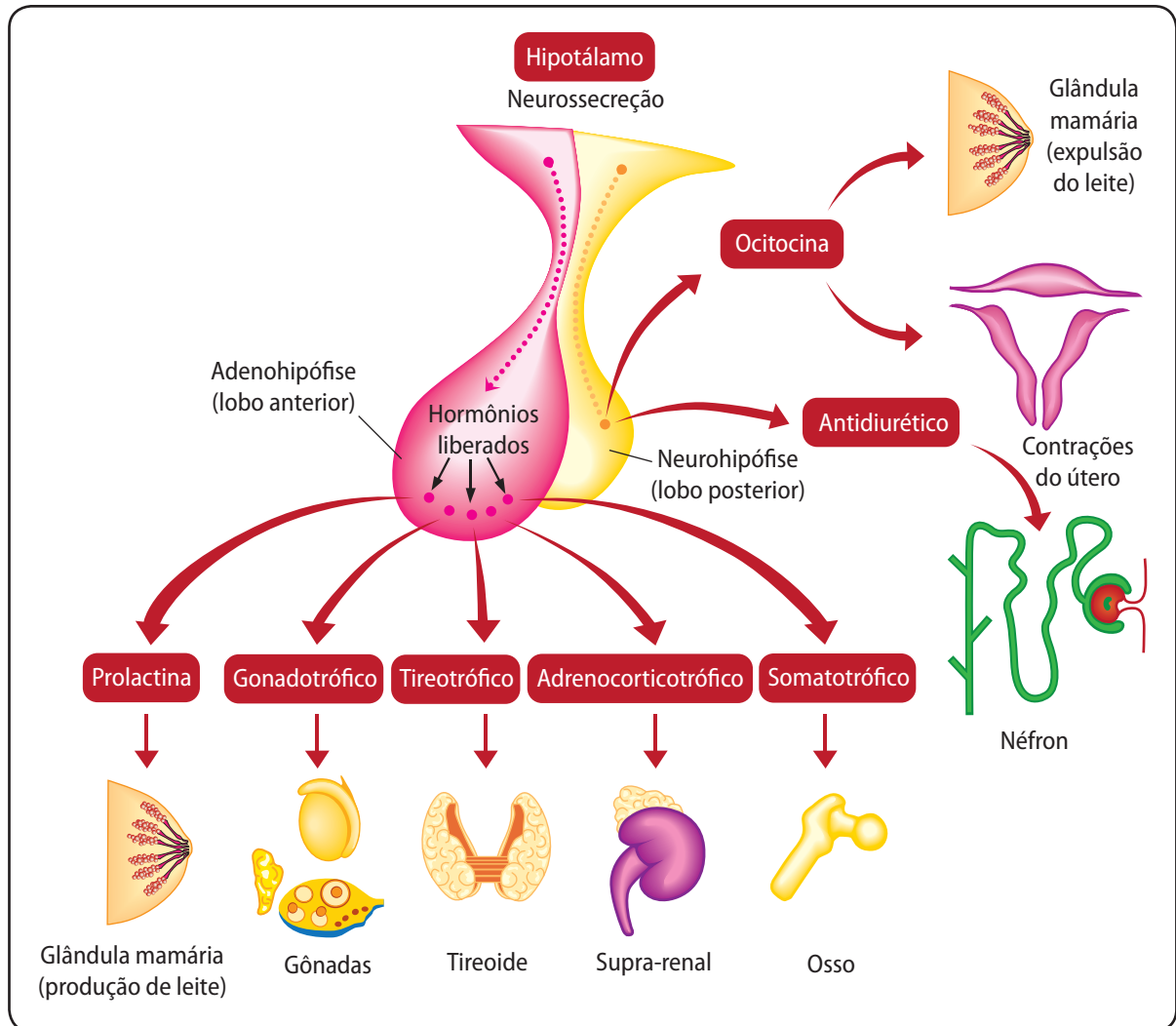



Figura 2.8 - Hormônios liberados pela adeno-hipófise e pela neuro-hipófise. (Adaptado de <http://www.aobesidade.info/images/hipofise.jpg>)

hipotalâmico circunvizinho, entram no plexo capilar cujo sangue é distribuído diretamente no lobo anterior, para então atuarem nos diferentes tipos de células, estimulando ou inibindo a liberação dos hormônios da adeno-hipófise. A seguir, os hormônios adeno-hipofisários penetram na circulação sistêmica e atuam nos seus tecidos-alvo. A figura 2.9 ilustra os hormônios liberadores hipotalâmicos, os hormônios adeno-hipofisários e as glândulas-alvo.

O eixo hipotálamo-hipofisário está sob um controle por *feedback* proveniente de seus alvos periféricos, como você pode relembrar com as figuras 2.5 e 2.6. Os hormônios tróficos originários da adeno-hipófise regulam as concentrações dos hormônios secretados pelas glândulas tireoides, adrenais e reprodutivas, e dos produtos

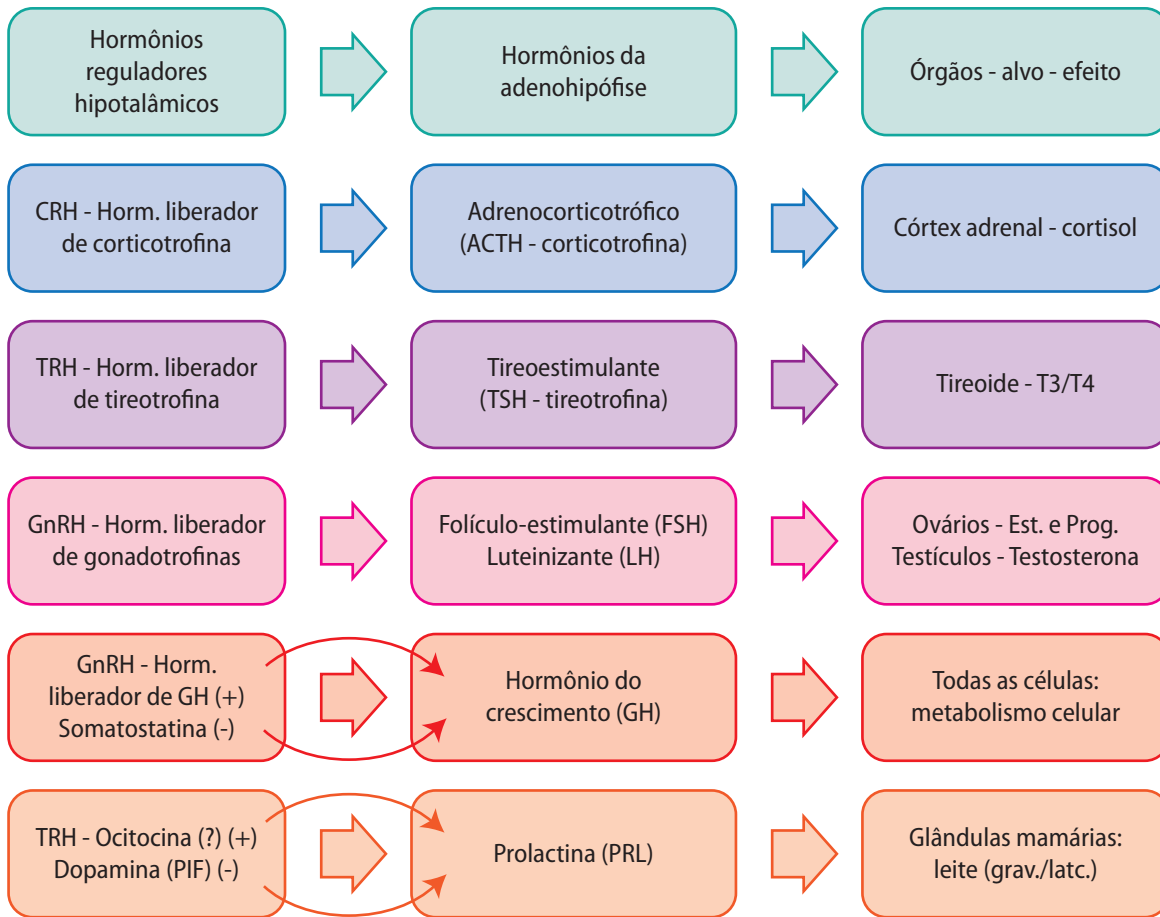



Figura 2.9 - Hormônios reguladores hipotalâmicos, hormônios da adenohipófise e seus respectivos órgãos-alvo e efeitos.

como glicose ou ácidos graxos livres. Esses elementos, por sua vez, regulam por *feedback* a produção hormonal tanto do hipotálamo como da hipófise anterior (*feedback* de alça longa) que costuma ser negativo, embora possa ser eventualmente positivo.

2.3 Hormônios liberados pela neuro-hipófise

O lobo posterior da hipófise, também chamado de neuro-hipófise, secreta dois neuropeptídeos que são sintetizados nos corpos celulares de neurônios hipotalâmicos: o hormônio antidiurético (ADH) e a ocitocina.

Os neurônios produtores do **hormônio antidiurético** têm seus corpos celulares principalmente nos **núcleos supra-ópticos** do hipotálamo. Os neurônios produtores de **ocitocina** têm seus corpos

celulares principalmente nos **núcleos paraventriculares**. O hormônio é produzido a partir de um ***pré-pró hormônio***. Os genes para o ADH e ocitocina também são responsáveis pela síntese de proteínas chamadas **neurofisinas.** A neurofisina-1 é codificada no gene da ocitocina, e a neurofisina-2 no gene do ADH.

Produto inicial que dará origem ao hormônio.

Os pró-hormônios são armazenados em grânulos secretores com as suas respectivas neurofisinas, que servem como carreadoras dos hormônios quando eles trafegam pelo axônio em direção à terminação nervosa. Nas vesículas que contêm os pró-hormônios, são executadas as etapas finais da conversão em ADH e ocitocina, e a secreção inicia quando um potencial de ação é transmitido do corpo celular no hipotálamo ao axônio, e daí para as terminações nervosas na neuro-hipófise. Após a liberação dos hormônios e suas neurofisinas dos grânulos secretores, o hormônio se dissocia da sua neurofisina e ambas as substâncias são transportadas para a circulação sistêmica.

O ADH, também chamado de vasopressina, é o principal hormônio relacionado com a regulação da osmolaridade dos líquidos corporais. A figura 2.10 ilustra o princípio homeostático de que a privação de água eleva a osmolaridade plasmática, evocando a liberação do ADH. O ADH, por sua vez, atua nas células principais da porção terminal do túbulo distal e nos dutos coletores, aumentando a ***reabsorção de água*** pelos rins e, assim, diminuindo a osmolaridade dos líquidos corporais, trazendo-a de volta ao normal.

Osmolaridade
Quantidade de soluto no sangue.

De modo inverso, o consumo de uma carga hídrica diminui a osmolaridade, suprimindo a liberação do ADH, o que aumenta a excreção de água e eleva a osmolaridade plasmática ao normal.

O estímulo fisiológico mais importante para aumentar a liberação de ADH é um aumento na osmolaridade do líquido que banha os neurônios osmorreceptores no hipotálamo, levando-os a disparar e deflagrar a liberação do ADH dos neurônios produtores.

Como você pode observar na figura 2.11, outros estímulos para a liberação de ADH são a hipovolemia e a hipotensão, por exemplo, devido a uma hemorragia. Uma diminuição no volume do líquido extracelular de 10% ou mais provoca uma queda na pressão arterial, que é percebida pelos barorreceptores no átrio esquerdo, na artéria carótida e no arco aórtico. Essa informação é transmitida via nervo vago ao hipotálamo, estimulando um aumento na secreção de ADH que por sua vez estimula a reabsorção de água nos rins, restaurando o volume do LEC.

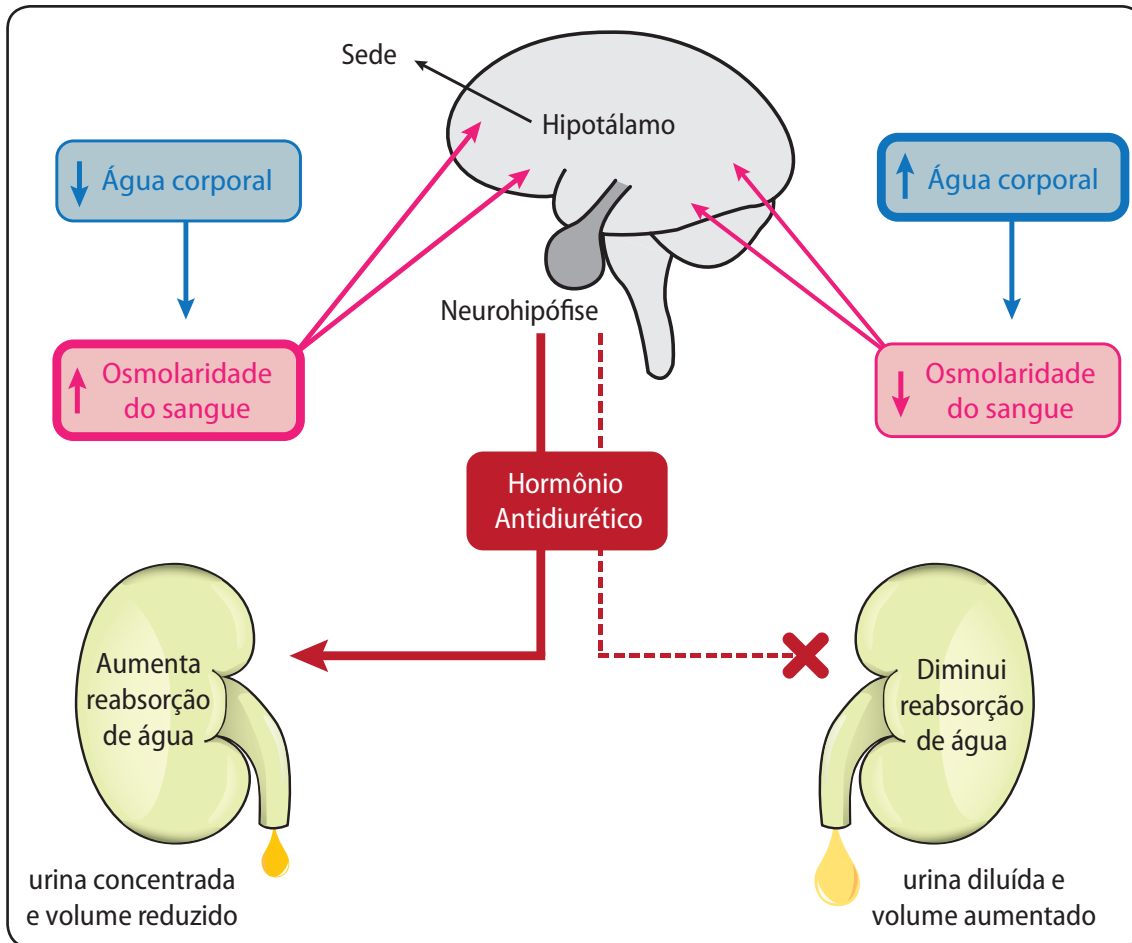



Figura 2.10 - Ação do hormônio antidiurético na regulação da osmolaridade sanguínea.

Além disso, caro(a) aluno(a), é importante salientar que um outro mecanismo de controle homeostático importante durante a hemorragia é a liberação de ADH, que provoca contração do músculo liso vascular (por isso o nome **vasopressina**), causando constrição das arteríolas e aumento da resistência periférica total.

Dor, náusea, hipoglicemia e várias drogas (por exemplo, nicotina, opiáceos) estimulam a secreção de ADH. O etanol inibe a secreção de ADH através da inibição da neurofisina, responsável pelo transporte do hormônio até a neuro-hipófise. Por isso, caro(a) aluno(a), quando você bebe algumas "cervejinhas a mais", as viagens ao banheiro vão ficando cada vez mais frequentes!

Como está ilustrado na figura 2.12, a ocitocina produz a ejeção do leite das glândulas mamárias em lactação, e a contração do músculo

Diabetes insipidus

O **diabetes insipidus central** é uma fisiopatologia causada pela falência da neuro-hipófise em secretar ADH. O **diabetes insipidus nefrogênico** é a incapacidade dos rins de responder ao ADH. Em ambos os casos os indivíduos produzem grande volume de urina diluída, pois a água não é absorvida pelos ductos coletores.

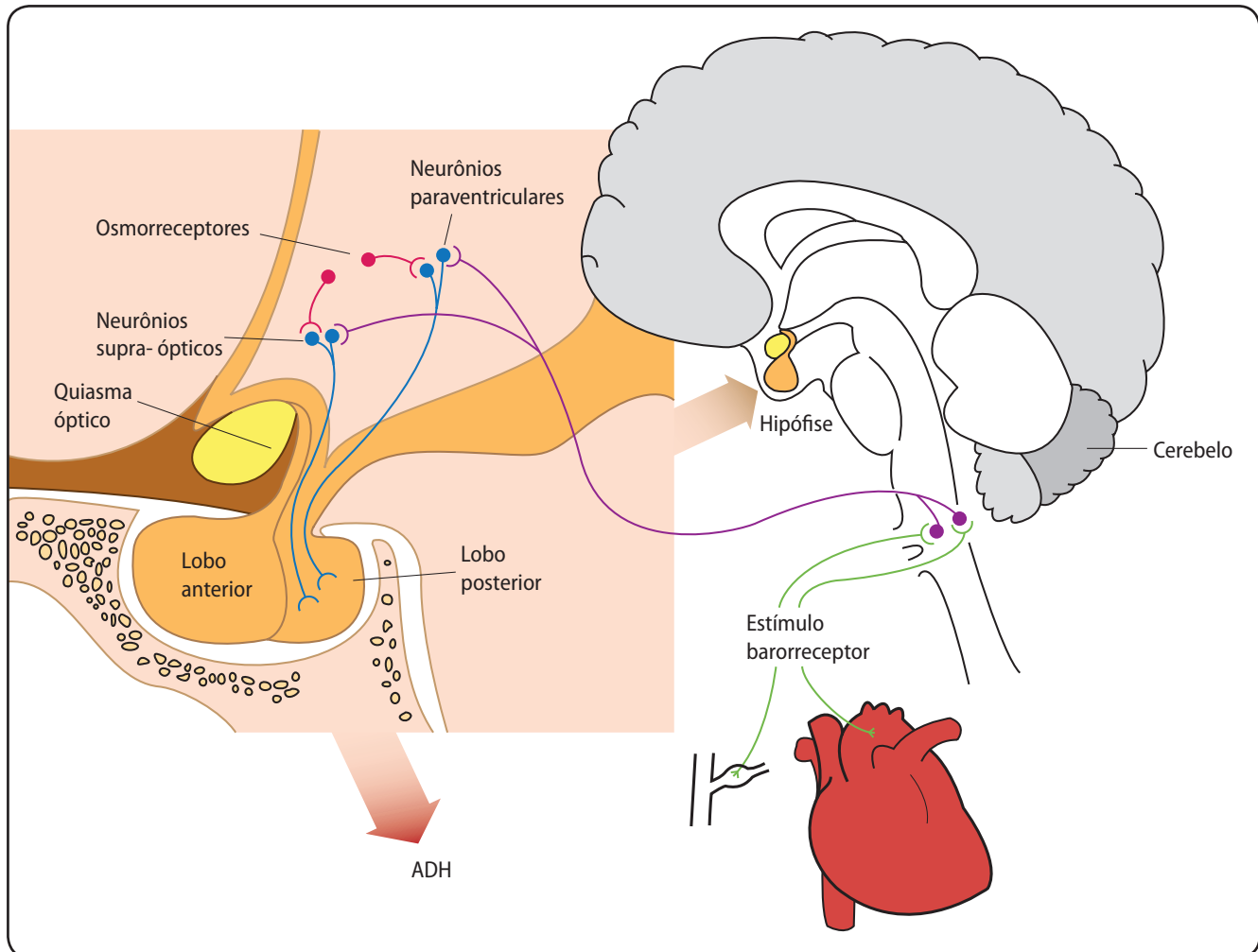



Figura 2.11 - Anatomia do hipotálamo e da hipófise (corte sagital mediano), mostrando as vias de secreção de vasopressina (ADH). Também estão indicadas as vias envolvidas na regulação da secreção de ADH. O detalhe é uma ampliação do hipotálamo e da hipófise, mostrando os osmorreceptores.

liso uterino. Há indícios controversos a respeito da ocitocina no trabalho de parto normal. No entanto, as contrações rítmicas e contínuas produzidas por esse hormônio podem ser importantes na redução do sangramento pós-parto e na indução do trabalho de parto. A ocitocina também é secretada durante o orgasmo.

Na amamentação, a principal ação da ocitocina é provocar a saída de leite armazenado nos alvéolos mamários e nos ductos lactíferos pela contração das células mioepiteliais. A sucção estimula os receptores sensoriais no mamilo, que enviam o estímulo sensorial por neurônios aferentes via medula até o tronco encefálico e, finalmente, para o hipotálamo onde o hormônio é produzido.

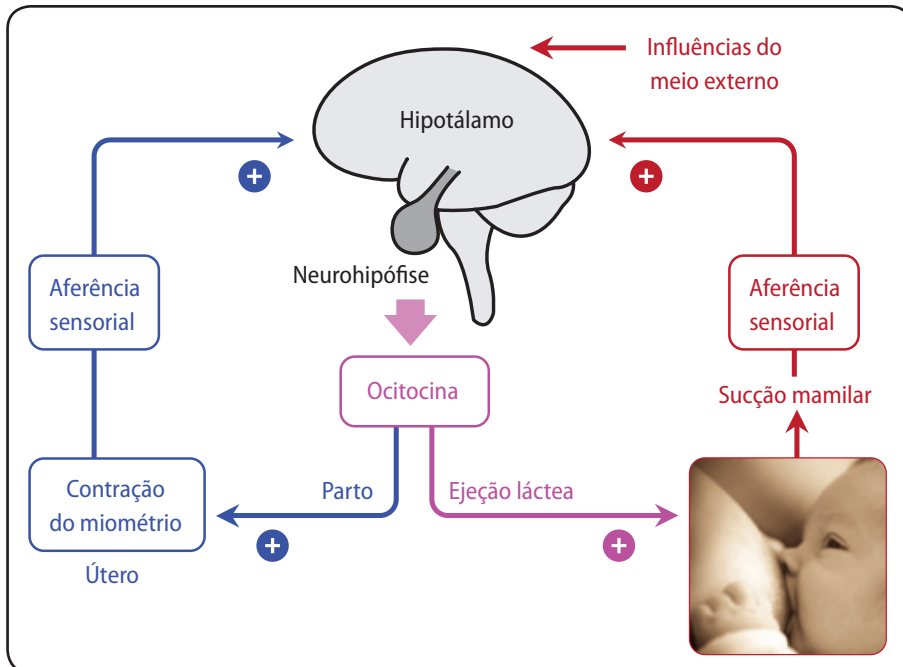



Figura 2.12 - Ação da ocitocina na contração uterina e na ejeção de leite.

Segundos após o ato da amamentação, a ocitocina é secretada pelas terminações nervosas na neuro-hipófise. Se a amamentação continua, nova ocitocina é sintetizada pelos neurônios hipotalâmicos, trafega pelos axônios e repõe a ocitocina que foi secretada.

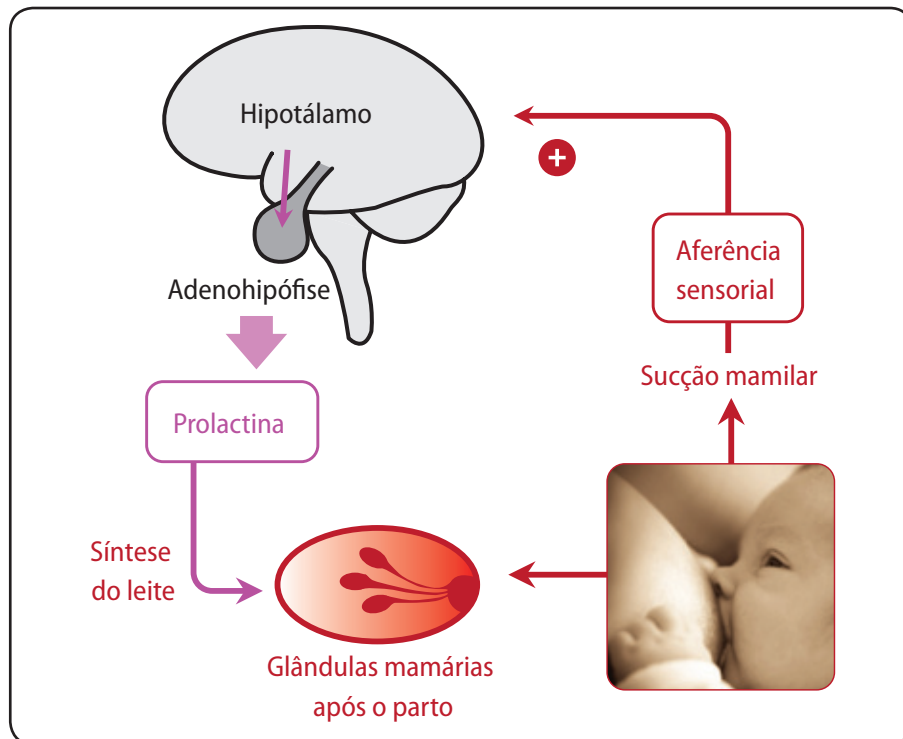



Figura 2.13 - Ações fisiológicas e regulação da prolactina.

Um outro hormônio envolvido na amamentação, que é respo-sável pelas síntese do leite nas glândulas mamárias, é a prolactina. Preste atenção, caro(a) aluno(a), que a prolactina é produzida e secretada pela adeno-hipófise, ao contrário da ocitocina. Observe a regulação desse hormônio na figura 2.13. Quaisquer outras dúvidas, observe a figura 2.8.

2.4 Hormônio do crescimento (somatotropina)

O crescimento depende de influências genéticas, nutricionais, ambientais e do sistema endócrino. O **hormônio do crescimento** (**GH**, do inglês, *growth hormone*) é secretado durante toda a vida do indivíduo, e é um "facilitador" da expressão do potencial genético para o crescimento (influencia a estatura em ***30% do potencial genético***). Consequentemente, o GH tem efeitos muito importantes sobre os metabolismos proteico, glicídico e lipídico.

Se, por exemplo, um indivíduo tem um potencial genético para uma altura de 1,80 metros, sem o GH atingiria 1,20 metros.

O GH é um hormônio proteico sintetizado pelas células mais numerosas da adeno-hipófise (somatotrofos), por esse motivo é também chamado de **somatotropina.** Semelhante a outras proteínas, é armazenado em grânulos secretores (*soma* = corpo). É secretado em um padrão pulsátil, com explosões de secreção ocorrendo aproximadamente a cada duas horas, sendo que a maior explosão secretora ocorre dentro de uma hora após o início do sono (durante os estágios III e IV). Por esse motivo, é aconselhável que as crianças durmam cedo! A tabela 2.1 ilustra a atuação de vários agentes que alteram a secreção de GH. A diminuição de glicose na concentração sanguínea e a inanição são estímulos potentes que aumentam a secreção do GH.

Fatores estimuladores	Fatores inibidores
Concentração diminuída de glicose	Concentração aumentada de glicose
Concentração diminuída de ácidos graxos livres	Concentração aumentada de ácidos graxos livres
Exercícios	Senescência
Hormônios da puberdade (estrogênio, testosterona)	Somatostatina Somatomedinas

Fatores estimuladores	Fatores inibidores
Exercícios	Hormônio do crescimento
Estresse	Agonistas beta-adrenérgicos
Sono – estágios III e IV	Gravidez

Tabela 2.1 - Fatores que afetam a secreção do hormônio de crescimento (COSTANZO, 2002).

A taxa de secreção do GH (ver tabela 2.2) aumenta do nascimento até o início da infância, permanecendo estável por algum tempo e acelerando muito durante a puberdade, o que está associado ao crescimento linear durante esse período. Isso ocorre devido ao aumento na secreção do estrogênio nas mulheres e da testosterona nos homens.

Faixa etária	nanogramas/ml
5-20 anos	6
20-40 anos	3
40-70 anos	1,6

Tabela 2.2 - Concentrações de GH ao longo da vida do indivíduo

A figura 2.14 mostra a relação entre o hipotálamo, a adeno-hipófise e os tecidos-alvo na regulação da secreção do hormônio de crescimento. A secreção do GH pela adeno-hipófise é controlada por uma via estimulatória, através da ação do GHRH (hormônio liberador do hormônio de crescimento) e outra, inibitória, através da ação da somatostatina (hormônio inibidor da liberação da somatotropina), ambos secretados pelos neurônios hipotalâmicos. A somatostatina inibe a secreção do GH por bloquear a ação do GHRH nas células somatotróficas na adeno-hipófise. Lembre, caro(a) aluno(a), que essa regulação é por feedback negativo (veja a figura 2.14). Além das alças longa e curta envolvidas, o GHRH inibe a sua própria secreção no hipotálamo por meio de uma alça de feedback ultracurta.

O GH induz o crescimento em quase todos os tecidos, no esqueleto (comprimento e espessura dos ossos), nos tecidos moles, além de apresentar uma série de ações na síntese proteica e no metabolismo de glicídios e lipídios. Algumas dessas ações resultam

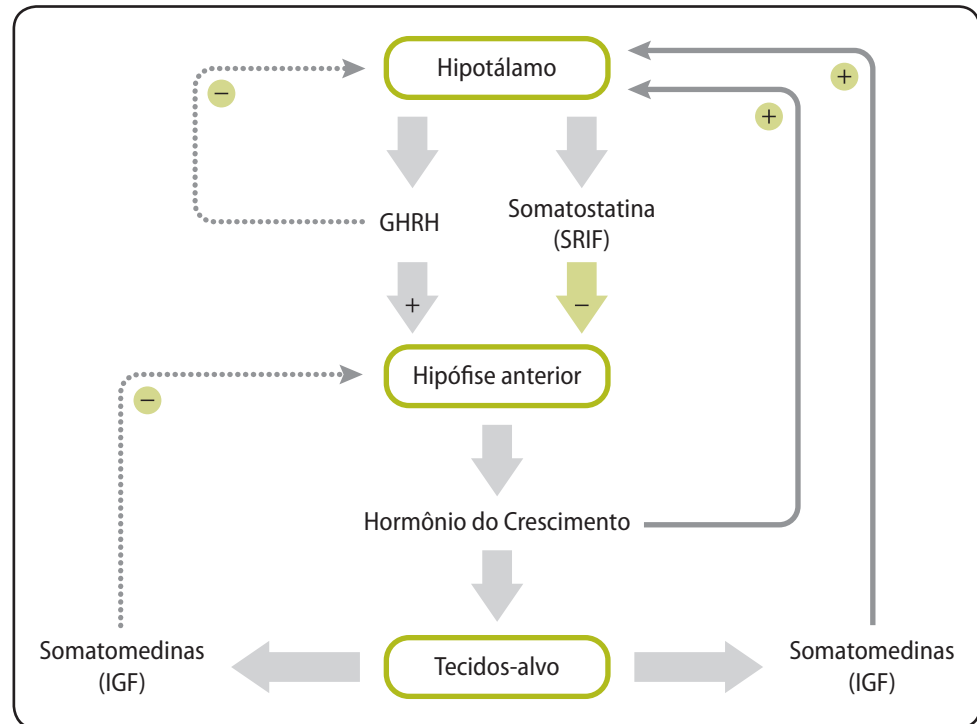



Figura 2.14 - Regulação da secreção do hormônio do crescimento. **GHRH** - Hormônio liberador do hormônio do crescimento; **IGF** - Fator de crescimento semelhante à insulina; **SRIF** - Fator inibidor da liberação de somatotropina. (Adaptado de COSTANZO, 2002)

do efeito **direto** do GH em tecidos-alvo, como músculo esquelético, fígado ou tecido adiposo. Outras são mediadas **indiretamente**, através da produção de ***somatomedinas (IGF)***. A **meia-vida** do GH é de 6-20 minutos e a da somatomedina de 20 horas.

Somatomedinas são fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF, ***insulin like growth factor****). A mais importante é a somatomedina C, ou IGF-1.*

Meia-vida
Período de tempo necessário para que a concentração do hormônio no sangue seja reduzida pela metade.

Como você pode observar na figura 2.14 as somatomedinas, que são subprodutos da ação do GH nos tecidos-alvos, inibem a secreção do hormônio pela hipófise anterior. Ainda acompanhando a mesma figura, observe que o GH e as somatomedinas estimulam a secreção de somatostatina pelo hipotálamo. Esse é um claro efeito inibitório, isto é, de regulação por *feedback* negativo. A tabela 2.3 ilustra algumas das ações fisiológicas do GH e das somatomedinas C (IGF-1). Em alguns tecidos, o GH é o hormônio que tem ação preponderante; em outros, é o IGF-1.

Local	Ação	
Metabolismo	↑	• Glicose Plasmática • AGL Plasmático
	↓	• Aminoácidos Plasmáticos • Uréia Plasmática
Tecido adiposo	↑	• Lipólise
	↓	• Captação de Glicose • Adiposidade
Músculo	↑	• Massa Corporal magra • Captação de Aminoácidos • Síntese de Proteínas
	↓	• Captação de Glicose
Rim, pâncreas, intestino, ilhotas pancreáticas, pele, tecido conjuntivo, osso, coração e pulmão	↑	• Tamanho do Órgão • Função do Órgão • Síntese de Proteínas • Síntese de DNA e RNA • Tamanho e número de células
Condrócitos	↑	• Captação de Aminoácidos • Crescimento linear • Síntese de Proteínas • Síntese de DNA e RNA • Condroitino – Sulfato • Colágeno, Tamanho e número de células

Tabela 2.3 - Ações fisiológicas do GH e das somatomedinas C (IGF-1).

2.5 Hormônios tireoidianos

A glândula tireoide fica localizada abaixo da laringe, em ambos os lados da traquéia. É constituída de folículos fechados revestidos por células epiteliais cuboides (figura 2.15) que sintetizam e secretam os hormônios **tiroxina (T_4)** e **triiodotironina (T_3).** Esses hormônios têm efeito em praticamente todos os sistemas do corpo. As estruturas do T_3 e T_4 diferem somente por um único átomo de iodo, como ilustra a figura 2.16. Apesar de quase toda a liberação hormonal da tireoide ser de T_4, os tecidos-alvo convertem T_4 em T_3 através de uma enzima, removendo um átomo de iodo. Portanto, o T_3 é o hormônio mais ativo.

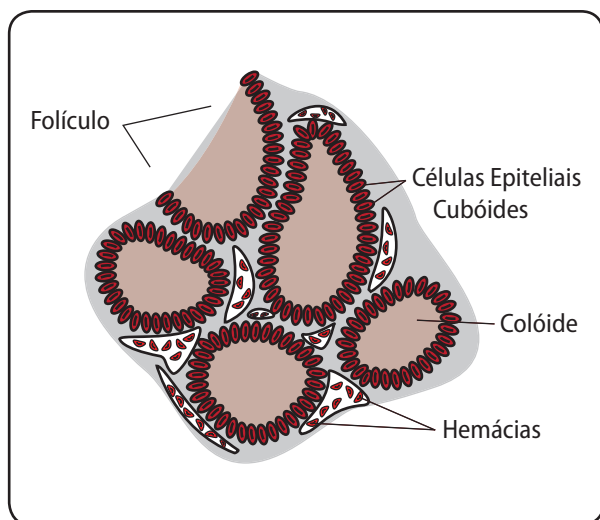



Figura 2.15 - Unidade tireoidea básica. Um folículo normal consiste em um núcleo central de material coloide circundado por uma única camada de células cubóides. (Adaptado de <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Thyroid+gland+cell>)

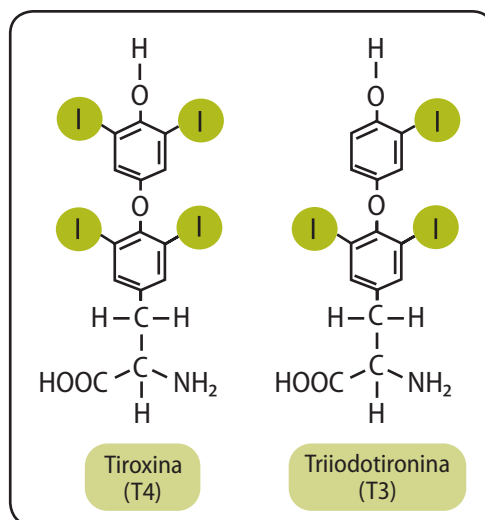



Figura 2.16 - Estruturas dos hormônios tireoidianos, tiroxina (T_4) e triiodotironina (T_3). (Adaptado de <http://tiroidesobinvestigacao.blogspot.com/2007_05_01_archive.html>)

2.5.1 Síntese e transporte dos hormônios tireoidianos

As etapas da biossíntese desses hormônios pelas células foliculares estão esquematizadas na figura 2.17:

1. A tireoglobulina (TG), uma glicoproteína composta por grande quantidade do aminoácido tirosina, é sintetizada no retículo endoplasmático das células foliculares, incorporada em vesículas e eliminada através da membrana apical, dentro da luz do folículo;
2. O iodeto (I^-) é transportado ativamente do sangue para as células foliculares, contra um gradiente eletroquímico. Devido ao seu papel na formação dos hormônios tireoideos, o iodeto representa um elemento essencial na dieta, variando a necessidade diária mínima em torno de 80 µg;
3. O iodeto atravessa a célula em direção à membrana apical.
4. Dentro da luz do folículo é oxidado e acoplado às tirosinas da TG, formando **monoiodotirosina (MIT)** e **diiodotirosina (DIT)**, que permanecem unidas à TG;
5. Ocorrem então ações de acoplamento: quando duas moléculas de DIT se combinam, formam T_4 e, quando uma molécula de MIT se combina com uma de DIT, forma-se T_3. Como a

Evento	Local	Enzima	Inibidor
(1) Síntese de TG, eliminação para a luz folicular	Retículo endoplasmático granular, aparelho de Golgi		
(2) Bomba de I^-	Membrana basal		Perclorato, tiocianato
(3) Oxidação do $I^- \rightarrow I_2$	Membrana apical (luminal)	Peroxidase	Propiltiouracil (PTU)
(4) Organização do I_2 em MIT e DIT	Membrana apical	Peroxidase	Propiltiouracil
(5) Reação de acoplamento do MIT e do DIT em T_3 e T_4	Membrana apical	Peroxidase	Propiltiouracil
(6) Endocitose da TG	Membrana apical		
(7) Hidrólise de T_4 e T_3, T_4 e T_3 entram na circulação	Lisossomos	Proteases	
(8) Desiodação dos MIT e DIT residuais Reciclagem do I^- e da tirosina	Intracelular	Desiodase	

Figura 2.17 - Etapas envolvidas na síntese dos hormônios tireoidianos pelas células foliculares. (Adaptado de COSTANZO, 2002)

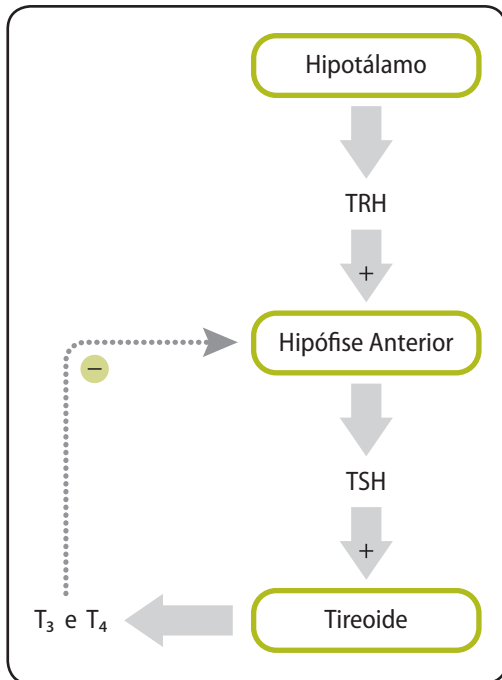



Figura 2.18 - Regulação de secreção dos hormônios tireoidianos. **TRH** - Hormônio liberador de tireotropina; **TSH** - Hormônios estimulantes da tireoide; **T_3** - Triiodotironina; **T_4** - Tiroxina. (Adaptado de COSTANZO, 2002)

primeira reação é mais rápida, formam-se 10 vezes mais T_4 do que T_3. Algumas porções de MIT e DIT não se acoplam e ficam como "sobras" unidas à TG. Como todo o iodeto se encontra armazenado na forma de tireoglobulina iodada dentro do folículo, o ser humano fica protegido contra os efeitos da deficiência do iodeto por aproximadamente dois meses;

6. Quando a tireoide é estimulada, o complexo todo (T_4, T_3, MIT, DIT) unido à TG é levado ao interior da célula por endocitose;
7. O T_4 e T_3 sofrem hidrólise pelas enzimas lisossomais e são liberados para a circulação sistêmica.
8. As MIT e DIT permanecem e são recicladas na célula folicular.

A maior parte do T_4 e T_3 circula no sangue ligada à **globulina ligante de tiroxina (TBG)**, uma proteína plasmática sintetizada no fígado. Uma pequena parte circula na forma livre. Apenas os hormônios tireoideos livres são fisiologicamente ativos.

2.5.2 Regulação da secreção dos hormônios tireoidianos

O principal controle da síntese e secreção dos hormônios tireoidianos é por meio do eixo hipotálamo-hipofisário, como pode ser observado na figura 2.18. O hormônio liberador da tireotrofina (TRH) é liberado pelo hipotálamo nos plexos capilares e trafega até a adeno-hipófise, estimulando a secreção da tireotrofina, também denominada hormônio estimulante da tireoide (TSH), o qual atua na tireoide. Além de regular o crescimento da tireoide, o TSH regula a síntese e secreção do T_4 e T_3.

2.5.3 Ações dos hormônios tireoidianos

Após a conversão do T_4 em T_3 dentro das células-alvo, o T_3 penetra no núcleo e se liga a um receptor nuclear, onde estimulará a transcrição do DNA e, posteriormente, a síntese de novas proteínas. Estas são proteínas de transporte, enzimas lisossomais

e proteolíticas e proteínas estruturais. A síntese da proteína de membrana Na^+-K^+ ATPase é induzida na maioria dos tecidos, o que leva a um aumento no consumo de oxigênio e um aumento resultante da taxa metabólica basal e da produção de calor. Como os hormônios tireoidianos geram uma demanda maior de oxigênio pelos tecidos, eles produzem um aumento do débito cardíaco e da ventilação.

Os hormônios tireoidianos aumentam a absorção de glicose pelo Sistema Gastrointestinal e potencializam os efeitos de outros hormônios (catecolaminas, glucagon, hormônio de crescimento) sobre as vias catabólicas (de degradação). Eles aumentam tanto a síntese quanto a degradação de proteínas, mas seu efeito global é catabólico, portanto um excesso de T_3 e T_4 resulta em massa muscular diminuída. No fígado e no tecido adiposo são induzidas enzimas metabólicas importantes, o que leva a alterações no metabolismo glicídico, lipídico e proteico.

Em seres humanos, os hormônios tireoidianos estimulam o **crescimento linear**, o desenvolvimento e a maturação dos ossos. Atuam sinergicamente com o hormônio de crescimento e com as somatomedinas, promovendo a **formação do osso**. Colaboram também com a regulação da **função reprodutiva** em ambos os sexos.

No **período perinatal,** os hormônios tireoidianos são essenciais para a **maturação normal do SNC**. Em caso de deficiência do hormônio tireoideo no útero, haverá dano ao desenvolvimento do córtex cerebral e cerebelar, à proliferação dos axônios, ramificação dos dendritos e à mielinização. Quando a deficiência do hormônio tireoideo não é identificada e tratada logo após o nascimento, ocorrerá dano cerebral irreversível ao bebê, fisiopatologia denominada cretinismo. Por essa razão, é autorizada uma triagem de recém-nascidos em relação ao hipotireoidismo, e se o mesmo for detectado, a terapia de reposição pode reverter os efeitos no SNC. Em crianças e adultos, os hormônios tireoidianos aumentam a velocidade e a amplitude de reflexos, o estado de alerta, a responsividade a diversos estímulos, a capacidade de memorização e aprendizagem.

2.5.4 Fisiopatologia dos hormônios tireoidianos

Os distúrbios endócrinos mais comuns estão relacionados com o excesso ou deficiência dos hormônios tireoidianos. A tabela 2.4 resume os sintomas e as causas do hiper e do hipotireoidismo. A forma mais comum de **hipertireoidismo** é a **doença de Graves,** um distúrbio auto-imune caracterizado por níveis circulantes aumentados de imunoglobulinas estimulantes da tireoide, que são anticorpos contra os receptores de TSH nas células foliculares. Esses anticorpos estimulam de forma intensa a tireoide, resultando em secreção aumentada de T_3 e T_4 e hipertrofia da glândula.

	Hipertireoidismo	Hipotireoidismo
Sintomas	• Taxa metabólica basal aumentada • Perda de peso • Balanço nitrogenado negativo • Produção aumentada de calor • Sudorese • Débito cardíaco aumentado • Dispnéia (encurtamento da respiração) • Tremor, fraqueza muscular • Exoftalmia • Bócio	• Taxa metabólica basal diminuída • Ganho de peso • Balanço nitrogenado positivo • Produção diminuída de calor • Sensibilidade ao frio • Débito cardíaco diminuído • Hipoventilação • Letargia, lentidão mental • Pálpebras caídas (ptose palpebral) • Mixedema • Retardo do crescimento • Retardo mental (perinatal) • Bócio
Causas	• Doença de Graves (imunoglobulinas estimulantes da tireoide aumentadas) • Neoplasia da tireoide • Excesso de secreção de TSH • T_3 e T_4 exógenos (fictício)	• Tireoidite (auto-imune ou tireoidite de Hashimoto) • Cirurgia para o hipertireoidismo • Deficiência de iodeto • Congênita (cretinismo) • TRH ou TSH aumentados
Níveis de TSH	• Diminuídos (inibição por *feedback* do T_3 sobre o lobo anterior) • Aumentados (se o defeito for na hipófise anterior)	• Aumentados (pelo *feedback* negativo, se o defeito primário for na tireoide) • Diminuídos (se o defeito é no hipotálamo ou na hipófise anterior)
Tratamento	• Propiltiouracil (inibe a peroxidase e a síntese dos hormônios tireoidianos) • Tireoidectomia • ^{131}I (destroi a tireoide) • Agentes bloqueadores β-adrenérgicos (adjuntos da terapia)	• Terapia de reposição hormonal, com os hormônios tireoidianos

Tabela 2.4 - Fisiopatologia dos hormônios tireoidianos (COSTANZO, 2002).

Por outro lado, a causa mais comum de **hipotireoidismo** é a **destruição auto-imune da tireoide** (tireoidite), na qual anticorpos podem destruir a glândula ou bloquear a síntese dos hormônios tireoidianos. Outra causa de hipotireoidismo é a **deficiência de iodeto na dieta**. Esse distúrbio acomete populações que habitam no interior ou em montanhas, longe do litoral, onde haveria maior abundância de iodo. Esses indivíduos sofrem de **bócio endêmico**, onde a tireoide aumenta de 10-20 vezes seu tamanho normal (figura 2.19). Como não há iodeto, não haverá formação de T_3 e T_4. A falta dos hormônios tireoideos estimula por *feedback* negativo uma maior secreção de TSH, que por sua vez atua nas células foliculares, estimulando todas as etapas da biossíntese dos hormônios tireoideos (etapas 1-5 estudadas anteriormente). Contudo, apesar de não haver iodeto para formar T_3 e T_4, o estímulo do TSH acarreta um acúmulo de TG dentro da célula, o que causa o inchaço da glândula.

Figura 2.19 - O bócio endêmico é causado pela falta de iodo na dieta. A falta de iodo causa hipotireoidismo, resultando numa elevação da secreção de TSH que estimula acúmulo de TG dentro da célula, o que causa o inchaço da glândula

2.6 Hormônios do córtex da adrenal

As glândulas adrenais localizam-se no polo superior de cada rim e têm uma das mais altas taxas de fluxo sanguíneo por grama de tecido do organismo. São compostas por duas regiões distintas: **o córtex**, que engloba 80% da glândula, e **a medula**, zona mais interna derivada dos gânglios simpáticos, que engloba 20% da glândula e secreta as catecolaminas (adrenalina e noradrenalina). O córtex adrenal, zona mais externa, tem três camadas distintas e secreta os hormônios esteroides adrenocorticais: glicocorticoides, mineralocorticoides e esteroides sexuais.

A figura 2.20 ilustra as zonas no córtex da adrenal. A mais externa é a **zona glomerulosa**, que secreta o mineralocorticoide **aldosterona**, importante na manutenção do volume do líquido extracelular e do potássio. A figura apresenta também a **zona fasciculada**, que secreta principalmente o **cortisol** e a corticosterona, glicocorticoides fundamentais no metabolismo proteico e de carboidratos e na adaptação ao estresse, e a **zona reticular**, a mais interna, que secreta os **precursores dos esteroides sexuais,** os quais contribuem para a manutenção das características sexuais secundárias.

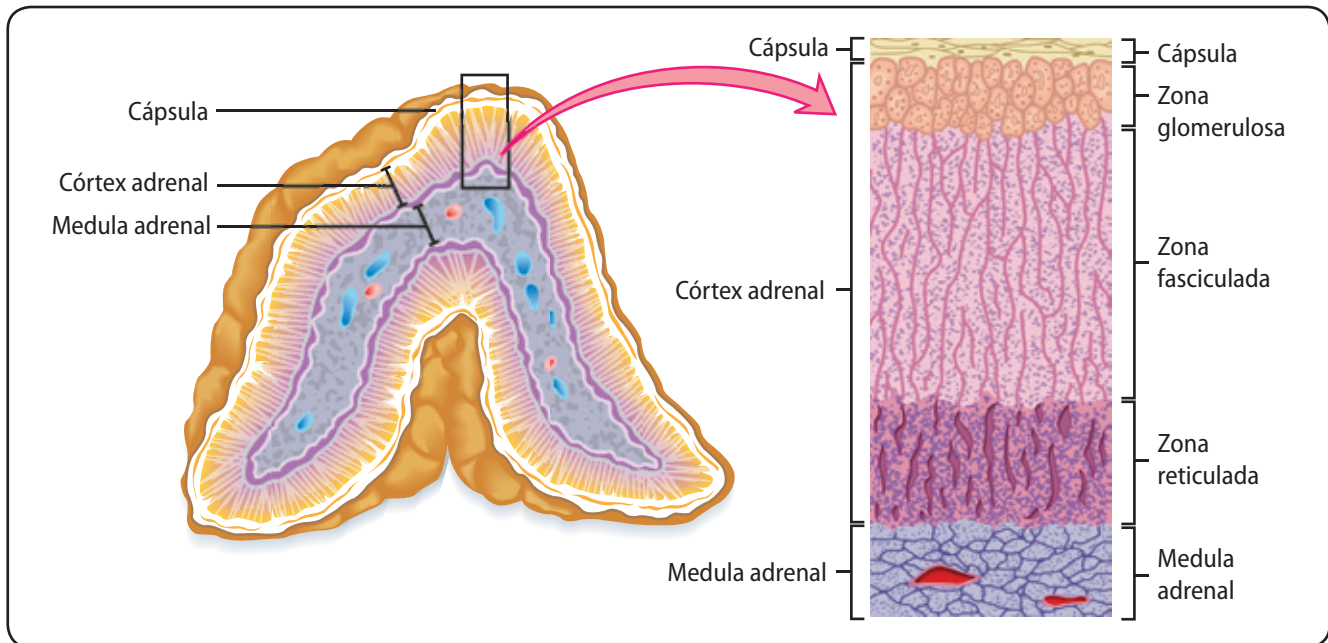



Figura 2.20 - Camadas celulares da glândula Adrenal. (Adaptado de <http://academic.kellogg.cc.mi.us/herbrandsonc/bio201_McKinley/Endocrine%20System.htm>)

2.6.1 Síntese dos hormônios corticosteroides

O precursor para todos os hormônios adrenocorticais é o colesterol, que é captado do plasma ligado às lipoproteínas de baixa densidade, via receptores na membrana plasmática. Após ser transferido para a célula, o colesterol é posteriormente armazenado em vacúolos no interior do citoplasma, até que seja necessário para a síntese dos hormônios esteroides. Quando a produção do hormônio é estimulada, o colesterol é mobilizado dos vacúolos e transferido para a mitocôndria, onde ocorre o primeiro passo da síntese. A maioria das reações é catalisada por enzimas do citocromo P-450, localizadas nas mitocôndrias e no retículo endoplasmático.

A figura 2.21 ilustra a sequência de reações na síntese dos hormônios adrenocorticais a partir do colesterol. A reação inicial é passo-limitante e converte o colesterol em pregnenolona. Todas as camadas do córtex adrenal contêm essa enzima, a qual é estimulada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) liberado da adeno-hipófise. Como mencionado anteriormente, cada camada do córtex sintetiza e secreta predominantemente um tipo de esteroide (glicocorticoide, mineralocorticoide ou esteroide sexual). A base para essa especialização é a presença ou ausência de enzimas que

catalisam várias modificações no núcleo esteroide. Os hormônios corticosteroides circulam no sangue ligados a proteínas plasmáticas. O cortisol circula ligado a uma globulina específica, a **transcortina**, entretanto só o hormônio livre é biologicamente ativo.

Figura 2.21 - Sequência de reações na síntese de hormônios adrenocorticosteroides a partir do colesterol precursor comum. A Etapa A é o passo-limitante. A Etapa E é crítica para a atividade glicocorticoide. A Etapa G é crítica para a atividade mineralocorticoide. A Etapa B é essencial para a formação dos precursores esteroides sexuais. (Adaptado de LEVY et al, 2006)

2.6.2 Regulação da secreção dos hormônios corticosteroides. Exemplo do cortisol

Como mencionado anteriormente, a reação inicial na síntese dos hormônios adrenocorticais é a conversão do colesterol em pregnenolona, que é estimulada pelo ACTH. Isso nos leva a duas questões: O que regula a secreção do ACTH? Quais os fatores reguladores especiais que controlam as funções das zonas reticular, fasciculada e glomerulosa?

Tanto a zona fasciculada quanto a reticular estão sob controle exclusivo do eixo hipotálamo-hipofisário. O hormônio hipotalâmico é o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), e o hormônio da hipófise anterior é o ACTH. A zona glomerulosa (que secreta mineralocorticoides), além de depender do ACTH é controlada separadamente pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esse mecanismo de controle será abordado mais tarde. Vamos abordar agora a regulação da secreção dos **glicocorticoides**, a qual é semelhante à dos corticoides sexuais.

O padrão da secreção de ACTH induz o padrão diurno da secreção dos hormônios esteróides (por exemplo, o cortisol), e o pico de ACTH que precede o despertar é induzido por um pico da secreção de CRH.

A ***secreção do cortisol*** tem natureza pulsátil e um padrão diário com as taxas mais altas ocorrendo um pouco antes do despertar, pela manhã. É regulada pelo **eixo hipotálamo-hipofisário**, como demonstrado na figura 2.22. O CRH é secretado pelo hipotálamo, liberado no plexo capilar do sistema porta-hipotálamo-hipofisário e atua sobre as células corticotróficas na hipófise anterior, estimulando a secreção de ACTH. O ACTH, por sua vez, tem vários efeitos sobre o córtex adrenal, como a ativação enzimática e a transcrição gênica. É interessante observar que o “relógio” interno que induz o padrão diurno pode ser alterado com ***variações no ciclo sono-vigília***. O padrão diário pode ser abolido por exposição constante à luz ou à escuridão, pela cegueira ou pelo coma.

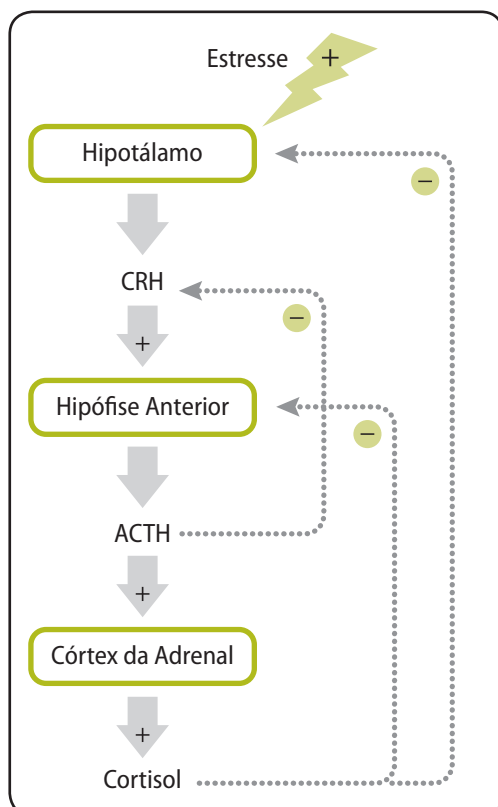
A variação no tempo de dormir e de ficar acordado é de relevância ocupacional (por exemplo, indivíduos que trabalham à noite), assim como em voos transoceânicos.

O eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal forma uma alça clássica de *feedback* negativo (figura 2.22). O **cortisol** ou qualquer análogo glicocorticoide sintético (dexametasona ou prednisona) exerce *feedback* negativo de alça longa:

a) dentro de minutos na adeno-hipófise, inibindo a liberação de ACTH e, após algumas horas, a síntese; e

b) no hipotálamo, para bloquear a ação do CRH.

No *feedback* de alça curta, o ACTH inibe a liberação de CRH, como você pode observar na figura 2.22. Fatores externos como a ansiedade e a depressão estimulam a liberação de CRH. Diversas outras formas de estresse (infecção, cirurgia, hipoglicemia

Figura 2.22 - A secreção do cortisol é regulada pelo eixo hipotálamo-hipofisário. Esse eixo sofre influência de alguns estímulos externos, como por exemplo, o estresse.

etc.) também exercem efeito na liberação de CRH e, consequentemente, de ACTH e cortisol.

2.6.3 Efeito anti-inflamatório do cortisol

A *glicose* no sangue deve ser mantida sempre em níveis adequados (é o alimento essencial para os neurônios no cérebro!) e isso é efetuado, quando necessário, mediante reações catabólicas de degradação das reservas como as de glicogênio, por exemplo. O cortisol tem um efeito global de converter proteína em glicose e armazenar a glicose na forma de glicogênio, portanto ele é necessário para a sobrevivência do organismo, principalmente para o indivíduo que está sob estresse, passou por algum evento traumático, como um acidente automobilístico, ou está com alguma infecção.

Quando a glicose proveniente dos alimentos não está mais disponível ela tem que ser retirada das fontes de armazenamento.

O efeito anti-inflamatório do cortisol ou de glicocorticoides sintéticos é bem conhecido, já que esses compostos são muito utilizados clinicamente em diversas patologias de caráter inflamatório, como a artrite, por exemplo. Eles atuam no processo inflamatório provocando diminuição do edema, estabilização das membranas dos lisossomos (para enzimas proteolíticas não serem liberadas), diminuição do recrutamento dos leucócitos, entre outros. Porém, apesar dos glicocorticoides serem essenciais à sobrevida do indivíduo e terem uma ação importante no processo anti-inflamatório, eles possuem um **efeito imunossupressor**, já que inibem os mecanismos de defesa (por diminuírem os leucócitos). São usados eficazmente após transplantes para evitar a rejeição dos órgãos. Cuidados devem ser tomados utilizando-se terapias prolongadas (mais de uma semana) com glicocorticoides sintéticos, pois doses elevadas suprimem o eixo CRH-ACTH, podendo levar até um ano para uma recuperação total do paciente.

Lembre-se do mecanismo de *feedback* negativo: cortisol exógeno alto implica em menor secreção de CRH e ACTH, com consequente queda do cortisol endógeno.

2.6.4 Efeitos fisiológicos do cortisol

Os glicocorticoides são essenciais à vida, como já vimos. Se o córtex adrenal for removido ou não estiver na condição de funcionante, devem ser administrados glicocorticoides exógenos, ou então ocorrerá a morte. Como você pode observar na figura 2.23, o cortisol afeta os músculos, os ossos, o sistema vascular, os rins, o SNC, além de também afetar a maturação de vários sistemas e órgãos no feto.

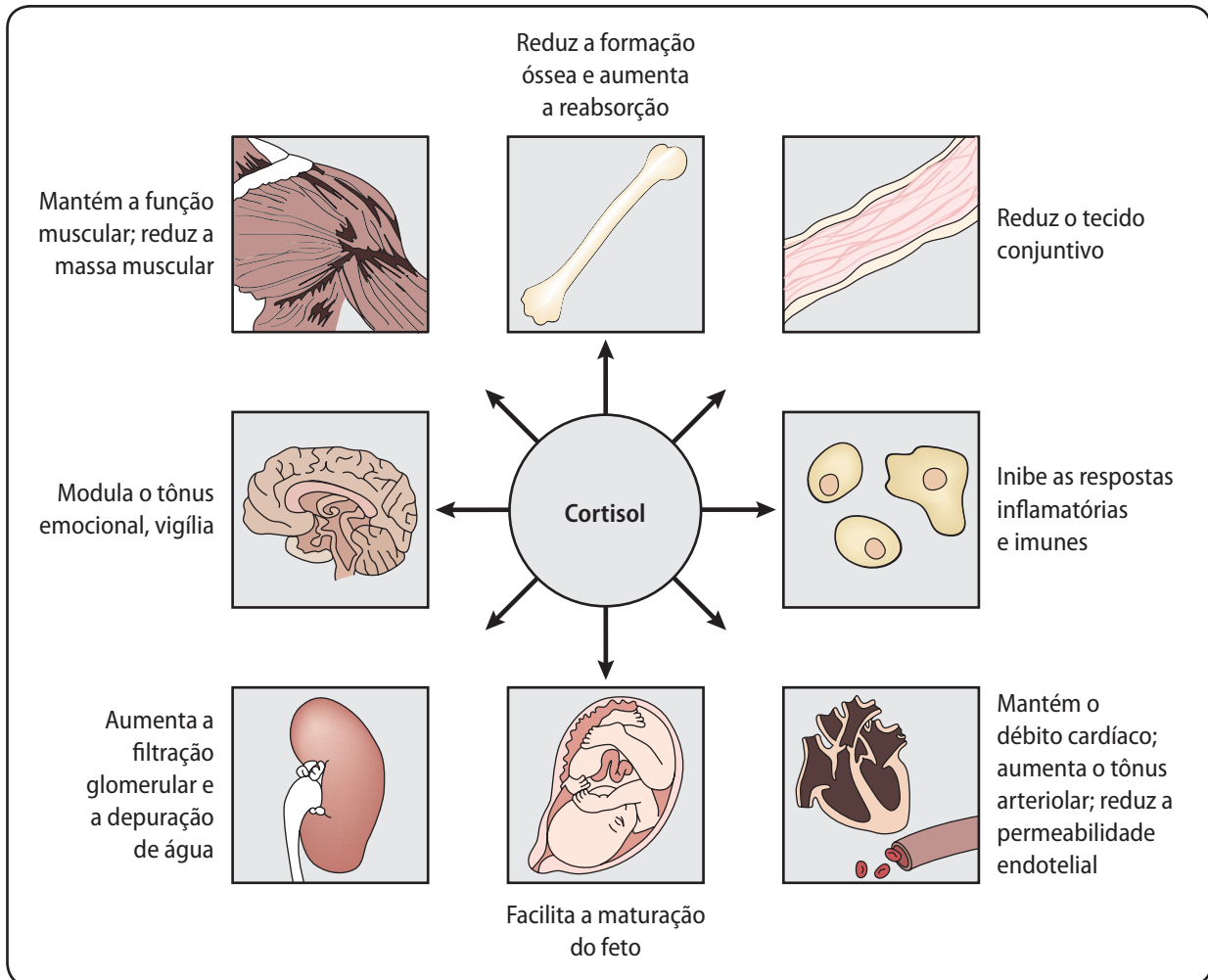



Figura 2.23 - Efeito do cortisol sobre vários tecidos e órgãos. (Adaptado de LEVY et al, 2006)

No músculo, o cortisol é necessário para manter a contratilidade normal e para um desempenho máximo dos músculos esquelético e cardíaco. O cortisol atua ainda na manutenção da pressão e do volume sanguíneos, melhorando também o desempenho cardíaco. Nos rins, aumenta a taxa de filtração glomerular e causa rápida excreção de água, pois inibe a secreção de ADH e sua ação nos rins.

No SNC o cortisol modula o funcionamento perceptivo e emocional. Clinicamente, um excesso de cortisol pode causar insônia e euforia ou depressão. O aumento em pulsos de CRH e cortisol logo antes do despertar é importante para um despertar normal e o início das atividades diárias. No feto, o cortisol é importante no amadurecimento do SNC, da pele, do trato gastrointestinal e dos pulmões. Isso permite ao bebê digerir dissacarídeos do leite

e sintetizar surfactante, um fosfolipídio vital que permite aos alvéolos dos pulmões inflarem com facilidade.

2.6.5 Ações dos mineralocorticoides

A aldosterona é o principal produto da zona glomerulosa. Atua nas paredes dos túbulos renais (distais) e ductos coletores. Mantém o equilíbrio eletrolítico e a homeostasia da pressão arterial. É importante na manutenção do volume do líquido extracelular, pois conserva o sódio corporal e acelera a excreção de potássio. Portanto, esse hormônio é secretado em resposta ao reduzido volume no LEC e à maior concentração de potássio.

Como já foi mencionado anteriormente, a regulação da secreção da aldosterona difere da regulação da secreção do cortisol e dos corticoides sexuais. O ACTH continua participando nesse processo, pois estimula a primeira etapa da via de biossíntese, mas seu efeito, apesar de ser potente, é de curta duração. Contudo, a regulação principal não ocorre pelo ACTH, mas através de variações no volume do LEC pelo **sistema renina-angiotensina II-aldosterona** e através de variações nos níveis séricos de potássio.

2.6.6 Regulação da secreção de aldosterona

O sistema renina-angiotensina II-aldosterona é o mecanismo principal de controle da secreção da aldosterona. Você pode observar na figura 2.24 que uma diminuição do volume do LEC (por exemplo, uma hemorragia ou a depleção de Na^+) causa uma diminuição na pressão de perfusão renal, o que aumenta a secreção de renina pelo aparelho justaglomerular do rim. A **renina** é uma enzima que catalisa a conversão de angiotensinogênio em angiotensina I, a qual, sendo inativa, no entanto é logo convertida por outra enzima em angiotensina II. A seguir, a **angiotensina II** atua na zona glomerulosa, estimulando a síntese de aldosterona, que por sua vez estimulará a reabsorção de Na^+ pelos rins, restaurando o volume e o conteúdo de Na^+ do LEC. Você pode agora fazer um exercício de raciocínio similar observando na figura o que acontece quando há um aumento do volume do LEC pelo excesso de Na^+, por exemplo.

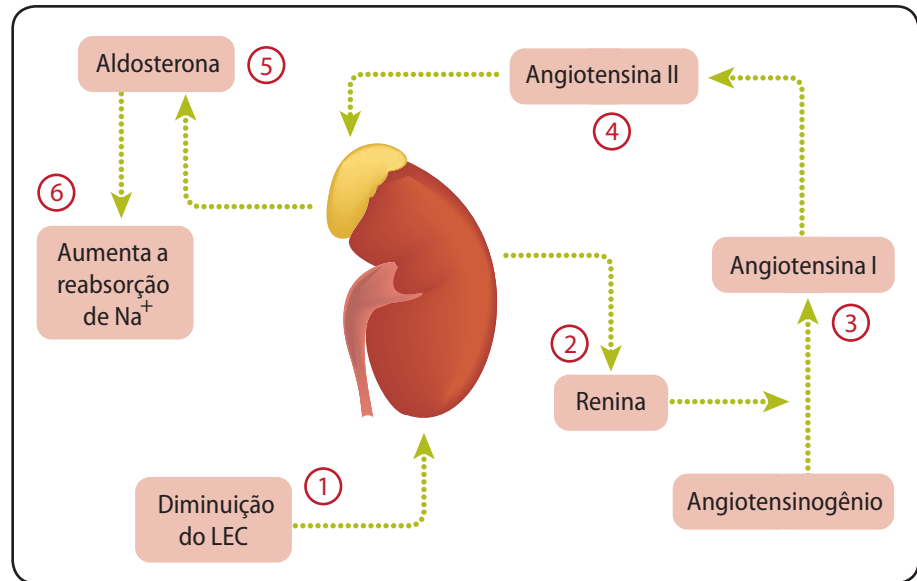



Figura 2.24 - Esquema de regulação pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona.

2.6.7 Esteroides sexuais do córtex da adrenal

Nos homens os corticosteroides sexuais não parecem exercer papel muito importante, até porque o testículo é a glândula principal produtora dos esteroides sexuais. A função dos andrógenos ***DHEA*** e androstenediona nas mulheres é servir de substrato para produção de testosterona extra-adrenal e extragonadal, e de estradiol. Ambos os esteroides sexuais ajudam na preservação da integridade esquelética. Nas mulheres, a testosterona tem papel preponderante, pois é responsável pela produção dos pelos púbicos e das axilas durante a puberdade, e é também a mantenedora da libido.

DHEA é a abreviação de desidroepiandrosterona.

2.7 Regulação do metabolismo energético: hormônios das ilhotas pancreáticas

O termo metabolismo pode ser definido como a soma dos processos químicos envolvidos em produzir energia, em sintetizar e degradar componentes teciduais estruturais e funcionais, e em eliminar os produtos de resíduos resultantes. Uma das funções do Sistema Endócrino é direcionar e regular a velocidade de vários componentes do metabolismo através da atuação de diversos hormônios.

Em repouso, o consumo básico de energia gira em torno de 2300 kcal/dia, mas dependendo do grau de atividade física este valor poderá variar para 2000-5000 kcal/dia. A aquisição energética provém dos alimentos, que são classificados em três categorias principais: **carboidrato** (compreende o amido e açúcares, e ambos são degradados em glicose), **gordura** (compreende os ácidos graxos) e **proteína** (compreende os aminoácidos). A combustão completa de cada tipo químico em CO_2 e água resultará em quantidades específicas de energia.

Porém, caro(a) aluno(a), a aquisição de energia sob a forma de alimentos é periódica, nós não passamos o dia todo comendo, não é mesmo? Pelo menos temos um período chamado "jejum noturno", no qual não nos alimentamos, pois estamos dormindo. Além disso, o nosso cérebro necessita de 20% da necessidade de glicose diária total por hora. Quando nos alimentamos, a glicose nos é fornecida através dos nutrientes, mas, durante o período em que estamos dormindo, você já pensou de onde vem essa glicose? Devemos lembrar que os níveis normais de glicose no sangue devem ser mantidos em torno de 60 a 100 mg/dl em jejum.

Ainda bem que os carboidratos, a gordura e as proteínas provenientes dos alimentos podem ser armazenados para serem utilizados quando necessário! A glicose é armazenada na forma de glicogênio no fígado e músculo; os ácidos graxos, na forma de triglicerídeos no tecido adiposo; e os aminoácidos, na forma de proteína no músculo. A essa fase de armazenamento chamamos de **fase anabólica**, ela ocorre logo após as refeições. A fase onde há mobilização das reservas é a **fase catabólica,** que ocorre quando os níveis de glicose no sangue começam a diminuir, por exemplo durante o jejum noturno. Você pode observar na figura 2.25 uma linha de tempo mostrando esses períodos.

Lembre-se que a glicose é praticamente o único "combustível" utilizado pelo SNC para obtenção de energia, portanto o nível plasmático de glicose deve ser mantido dentro da normalidade. Isso é feito através da mobilização das reservas, ou seja, a degradação de glicogênio, de triglicerídeo e de proteína irá liberar glicose no sangue. Você poderá perguntar agora: qual o papel dos hormônios nesse processo? Bem, são eles que direcionam as vias metabó-

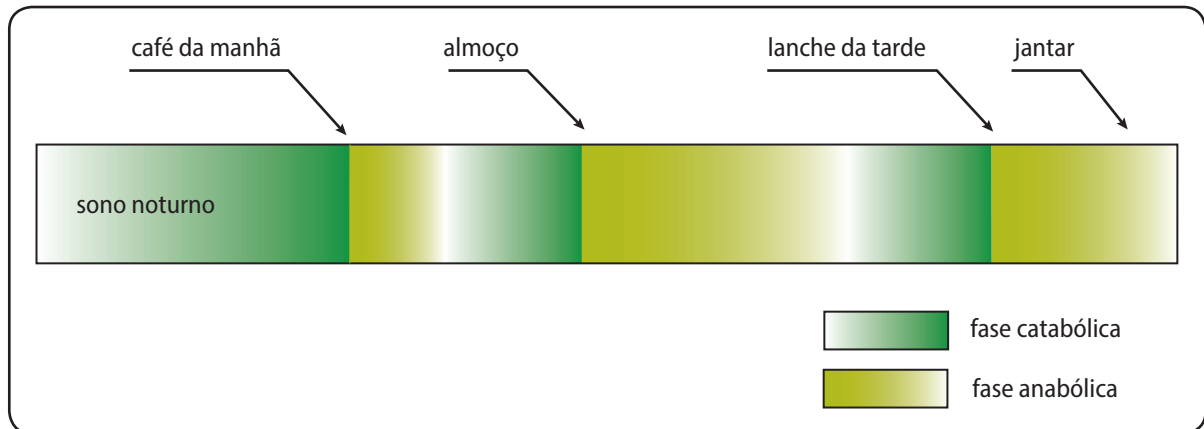



Figura 2.25 - Linha do tempo mostrando os períodos nos quais acontece a fase anabólica e a fase catabólica.

licas através da ativação enzimática para o armazenamento (anabolismo) ou mobilização (catabolismo) de energia.

Os principais hormônios que coordenam a distribuição dos nutrientes adquiridos através das refeições, assim como o fluxo dos substratos durante o jejum, são a **insulina** e o **glucagon**. Esses hormônios são produzidos e secretados por células endócrinas no pâncreas, dispostas em aglomerados chamados de **ilhotas de Langerhans** que compõem de 1% a 2% da massa pancreática. Há aproximadamente 1 milhão dessas ilhotas, as quais contêm quatro tipos de células, cada uma delas secreta um hormônio ou peptídeo diferente.

As células β compõem 65% das ilhotas e secretam **insulina.** As células α compõem 20% das ilhotas e secretam **glucagon**. As células δ (delta) compõem 10% das ilhotas e secretam **somatostatina**. As células restantes secretam o **polipeptídeo pancreático**.

O principal estímulo para a liberação de insulina é a **glicose** que, ao agir nas células β através de um transportador específico, é movida do sangue para dentro da célula, onde uma série de eventos que envolvem fechamento e abertura de canais iônicos leva a um aumento do cálcio intracelular que provoca a exocitose dos grânulos secretores que contêm insulina.

A regulação da secreção de insulina é controlada pela relação de *feedback* com o suprimento exógeno de nutrientes. Quando os nutrientes chegam ao sangue, a insulina é secretada estimulando a

utilização desses nutrientes recém-chegados e, simultaneamente, inibe a mobilização de substratos endógenos (que estão armazenados). Quando o aporte de nutrientes está baixo ou ausente, ocorrem a redução da secreção de insulina e o estímulo para mobilização dos combustíveis endógenos armazenados.

Então dizemos que a insulina é um hormônio anabólico que facilita a armazenagem de substratos inibindo sua liberação. Em consequência disso, a insulina secretada ou administrada diminui as concentrações plasmáticas de glicose, dos ácidos graxos livres e de alguns aminoácidos essenciais. Os principais locais de atuação são o fígado, o músculo e o tecido adiposo. A figura 2.26 ilustra os efeitos da insulina no fluxo de nutrientes e as alterações resultantes nos níveis sanguíneos.

Algumas das ações da insulina no fígado, músculo e tecido adiposo estão relacionadas abaixo:

- **Diminuição da concentração sanguínea de glicose**: (1) a insulina aumenta o transporte de glicose nas células-alvo (por ex., músculo e tecido adiposo) por comandar a inserção de transportadores de glicose nas membranas celulares; (2) a insulina promove a formação de glicogênio a partir de glicose no fígado e no músculo, e inibe a glicogenólise (degradação do glicogênio); (3) a insulina inibe a gliconeogênese (síntese de glicose a partir de outros substratos como aminoácidos);
- **Diminuição da concentração sanguínea de ácidos graxos e aminoácidos**: o efeito da insulina no metabolismo de lipídeos é estimular no tecido adiposo a deposição de lipídeos (aumentar o armazenamento de ácidos graxos) e inibir a lipólise (mobilização de ácidos graxos). No metabolismo proteico, a insulina aumenta a captação de aminoácidos pelos tecidos (por ex., músculo), aumentando a síntese de proteínas e inibindo a degradação das mesmas.

O ***diabetes mellitus*** é o principal distúrbio envolvendo a insulina. O **Tipo I**, também chamado de diabetes "juvenil", é uma forma da doença em que há secreção inadequada de insulina causada pela destruição das células β, muitas vezes como resultado de um processo auto-imune. A falta de insulina acarretará em sérios distúrbios metabólicos, como aumento na concentração sanguínea

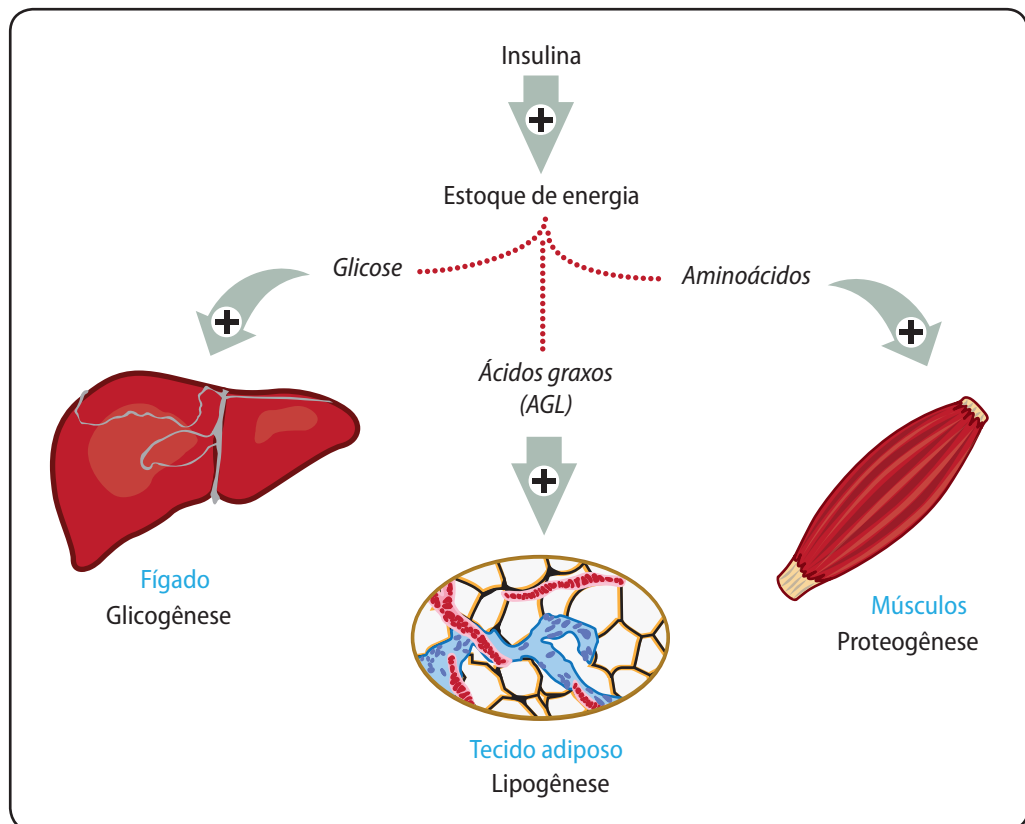



Figura 2.26 - Os principais locais de atuação da insulina são o fígado, o músculo e o tecido adiposo.

de glicose, ácidos graxos e aminoácidos. Como a insulina não está presente nas concentrações apropriadas, não haverá armazenamento dos substratos como a glicose, os ácidos graxos e os aminoácidos, e eles se acumularão no sangue.

Além disso, a falta de insulina estimula as vias catabólicas (como no jejum) e consequentemente aumenta ainda mais os níveis de glicose, ácidos graxos, cetoácidos e aminoácidos no sangue. A concentração sanguínea, aumentada de glicose, resulta em um aumento da carga filtrada pelos rins, excedendo a capacidade de reabsorção renal. A glicose não-reabsorvida atua como um soluto osmótico, atraindo água e provocando diurese (poliúria) e, consequentemente, sede. Se o diabetes tipo I não for tratado com insulina exógena, a poliúria produz diminuição do volume plasmático e hipotensão, podendo levar a coma e morte.

O diabetes **Tipo II** é **independente de insulina** e normalmente está associado à obesidade. O aumento da ingestão calórica causa uma diminuição na sensibilidade dos receptores de insulina (**resistência à insulina**). Nesse caso a insulina é liberada, mas é incapaz

de ativar seus receptores no fígado, tecido adiposo e músculo, e assim não produz seus efeitos metabólicos. Pode haver também uma "exaustão" da secreção de insulina pelas células β no caso de excesso de ingestão calórica, e ainda problemas com as vias de sinalização na ligação da insulina com seu receptor. O tratamento mais comum desse tipo de diabetes inclui restrição calórica, redução de peso, exercício e drogas que estimulem a secreção pancreática de insulina ou que sensibilizem os receptores de insulina nos tecidos-alvo.

O **glucagon**, sintetizado e secretado pelas células α no pâncreas, tem efeito contrário à insulina. É chamado hormônio da **"inanição"**, liberado especialmente durante o jejum. Promove a mobilização e utilização de combustíveis, visando aumentar e manter a concentração sanguínea de glicose, e seu principal local de ação é o fígado. O maior estímulo da secreção de glucagon é a concentração reduzida de glicose no sangue.

Lembre que a diminuição da glicose sanguínea leva a uma concentração reduzida de insulina, e isso direciona as vias metabólicas ao catabolismo, promovendo a mobilização e utilização de nutrientes armazenados. Como foi mencionado anteriormente, esses eventos são extremamente importantes para manter a concentração sanguínea de glicose em níveis adequados durante o jejum. Exercícios de longa duração e o estresse também estimulam a liberação de glucagon.

2.8 Regulação do metabolismo do cálcio

O cálcio (Ca^{++}) desempenha importante papel em muitos processos celulares, e sua concentração no sangue é mantida dentro de limites estreitos, variando normalmente em torno de um valor menor que 5-10%. O cálcio está envolvido na neurotransmissão do impulso nervoso, na contração muscular, na exocitose de hormônios, na atividade enzimática, na estabilidade das membranas celulares e ainda na coagulação do sangue e na integridade estrutural e funcional dos ossos e dentes.

A regulação do fosfato se dá concomitante com a do Ca^{++}, mas desses dois íons, o cálcio é controlado com muito maior precisão do que o fosfato, portanto o controle metabólico do cálcio será o principal assunto desta seção.

2.8.1 Distribuição do Ca^{++} no organismo

O reservatório principal (99%) de Ca^{++} no corpo é o osso, 1% encontra-se no líquido intracelular (ligado à proteína ou sequestrado) e 0,1% está no LEC (plasma + líquido intersticial).

O osso representa um reservatório dinâmico de Ca^{++} e fosfato. A remodelação óssea é um estado contínuo de síntese e reabsorção (ou perda) óssea, ou seja, há uma constante deposição ou remoção de Ca^{++} no osso proveniente do LEC. Portanto, caro(a) aluno(a), o osso de hoje não é o mesmo osso de algum tempo atrás.

O osso é composto de moléculas orgânicas (colágeno), sais de Ca^{++} e fosfato (hidroxiapatita). São três os tipos celulares: os osteoblastos (formadores da matriz orgânica), os osteócitos (osteoblastos que sofreram mineralização) e os osteoclastos (envolvidos na reabsorção óssea). A tabela 2.5 mostra a variação da massa óssea total ao longo dos anos.

Massa óssea total	Idade
Máxima	20-30 anos
Formação = reabsorção	40-50 anos
Reabsorção > formação	Após 50 anos

Tabela 2.5 - Variação da massa óssea total ao longo dos anos.

A osteoporose é hoje um problema que afeta muitas pessoas, de ambos os sexos. Entre algumas das causas encontra-se a inatividade física, desnutrição, redução da vitamina C (importante na síntese de colágeno), redução no estrógeno que acompanha a menopausa e diminuição do hormônio de crescimento (GH), que ocorre com o envelhecimento.

Você deve estar lembrado(a) que o GH diminui a deposição de gordura e aumenta a deposição proteica. Como o colágeno é proteína, faz sentido a redução de GH estar relacionada à perda óssea, não é mesmo? Devemos estar cientes de que a prevenção da osteoporose é um processo que deve iniciar enquanto o indivíduo ainda é jovem, através de atividade física regular (por ex. musculação, corrida) e de uma nutrição adequada (no adulto, 1g/dia de Ca^{++}).

A homeostase do Ca^{++}envolve a interação coordenada de três sistemas: osso, rim e intestino. O Ca^{++} presente no LEC está em equilíbrio com esses três compartimentos, e sofre regulação através da atuação de três hormônios: hormônio paratireoideo (PTH), o hormônio calcitonina e o hormônio derivado da vitamina D. O PTH e o hormônio derivado da vitamina D são hormônios que "defendem" o organismo contra uma hipocalcemia. Se você observar na figura 2.27, cada hormônio tem uma função específica na homeostasia do Ca^{++} e conceitos básicos como ***reabsorção, excreção, absorção e secreção*** necessitam ser compreendidos.

Reabsorção significa remoção ou perda de cálcio do rim ou do osso para o LEC; excreção é a remoção de Ca^{++} do LEC pelos rins; absorção significa a passagem de Ca^{++} do epitélio intestinal para o LEC, e secreção significa a passagem de Ca^{++} do LEC para o intestino.

2.8.2 Hormônio paratireoideo

O PTH é produzido pelas **glândulas paratireoides.** Existem quatro dessas glândulas nos seres humanos e elas encontram-se localizadas na superfície posterior da tireoide. Quando diminui a concentração plasmática de Ca^{++}, o PTH é secretado pelas paratireoides. O efeito global do PTH é aumentar as concentrações plasmáticas de cálcio, e essa resposta é rápida, ocorrendo dentro de segundos. A figura 2.27 ilustra a relação entre os sistemas e os hormônios na manutenção do balanço de Ca^{++}. O PTH estimula a reabsorção de Ca^{++} no osso e no rim, portanto aumenta os níveis

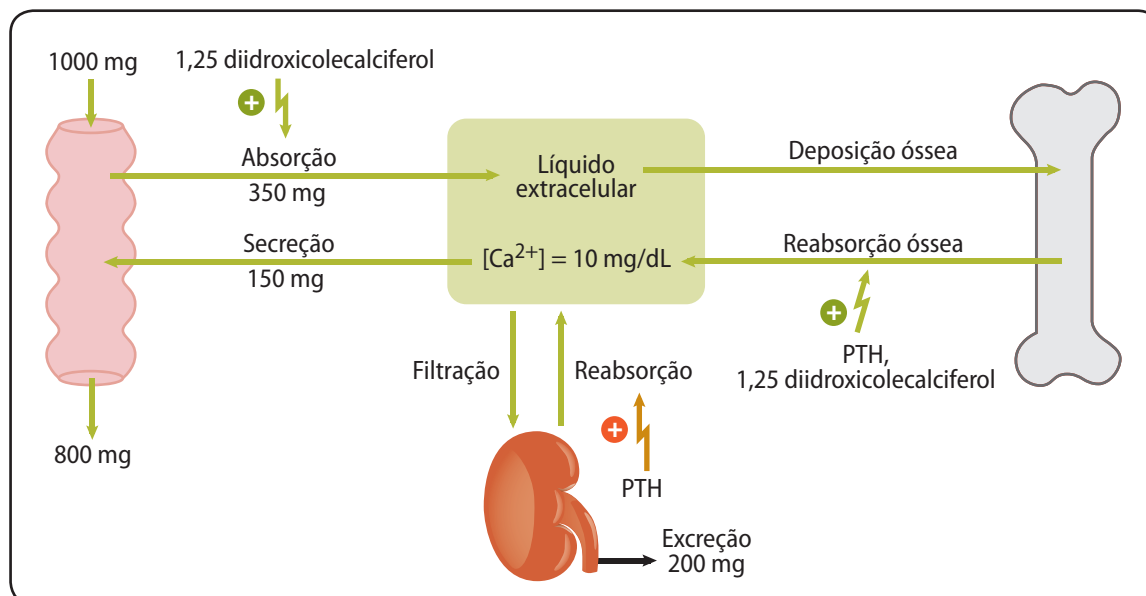



Figura 2.27 - Homeostase do Ca^{++} em um adulto que ingere 1000 mg/dia de Ca^{++}. São mostrados os efeitos hormonais na absorção de Ca^{++} a partir do Sistema Gastrointestinal, da remodelação óssea e da reabsorção de Ca^{++} no rim. **PTH** - Hormônio da paratireoide. (Adaptado de COSTANZO, 2004)

de Ca^{++} no LEC. No intestino, a ação do PTH é indireta, através da ativação da vitamina D.

2.8.3 Hormônio derivado da vitamina D

A vitamina D é fornecida na alimentação através de alguns alimentos como salmão, sardinha, óleo de fígado de peixe e gema de ovo, e é produzida na pele a partir do colesterol, através da luz solar. É chamada também de colecalciferol, o qual por si só é fisiologicamente inativo. Note que a figura 2.28 ilustra esse fato, pois a vitamina D necessita passar por algumas reações enzimáticas no fígado e depois no rim para ser transformada no metabólito ativo 1, 25-diidroxicolecalciferol, que é o hormônio propriamente dito derivado da vitamina D. A enzima que catalisa essa reação é regulada por vários fatores, como a concentração plasmática de Ca^{++} e o PTH.

A figura 2.29 mostra a ação do 1, 25-diidroxicolecalciferol na absorção do Ca^{++} pelo intestino. O Ca^{++} proveniente da alimentação passa da luz intestinal para a célula do intestino delgado, e então para o sangue. Mas, para atravessar por difusão facilitada da luz para a célula, é necessária a síntese de uma proteína transportadora específica, que é induzida pelo 1, 25-diidroxicolecalciferol. Então, a deficiência da vitamina D (falta de luz solar ou insuficiência na dieta) causará falta do hormônio derivado da vitamina D, o que consequentemente dificultará a absorção do Ca^{++} proveniente dos alimentos para o sangue.

Figura 2.28 - Etapas envolvidas na síntese do 1,25 diidroxicolecalciferol. **UV** - Ultravioleta. (Adaptado de COSTANZO, 2002)

Dessa forma, não haverá quantidades suficientes de Ca^{++} disponíveis para mineralizar os ossos em crescimento, podendo acarretar a condição chamada **raquitismo** em crianças,

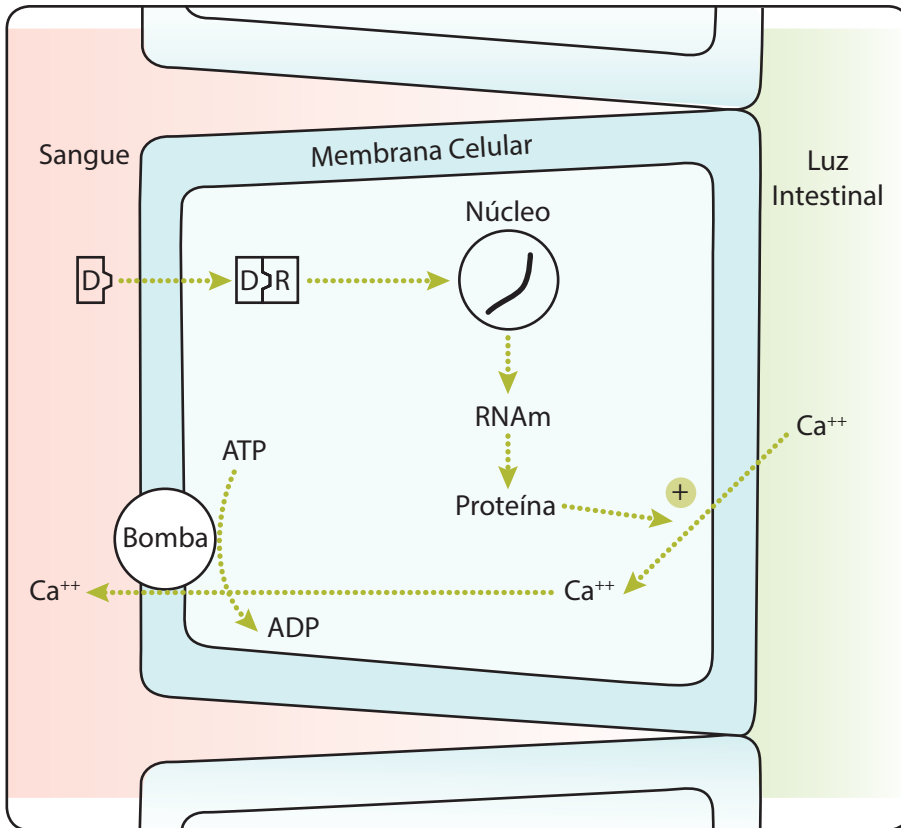



Figura 2.29 - Mecanismo de ação da 1,25 – $(OH)_2$ – vitamina D (D), aumentando a absorção de cálcio no intestino.

causando inclusive deformidades do esqueleto. Em adultos essa condição é chamada de **osteomalácia,** na qual o osso novo falha em se mineralizar, resultando em curvatura e amolecimento dos ossos que sustentam peso. A massa óssea total tem seu pico dos 25 aos 35 anos de idade, conforme ilustra a tabela 2.5.

Um declínio gradual ocorre, com a idade, em ambos os sexos, porém as mulheres sofrem uma fase acelerada de perda óssea, causada pela reabsorção aumentada no período da menopausa em virtude da queda do hormônio estrogênio, que, quando presente, atua inibindo a ação dos osteoclastos (que fazem a reabsorção óssea).

2.9 Fisiologia da reprodução

Este tópico engloba uma vasta área que, infelizmente, não nos é permitido abordar na sua íntegra, mas faremos uma tentativa de resumir os conceitos endócrinos mais importantes para que você,

Osteoporose

A osteoporose é uma condição ligada à massa óssea reduzida e pode gerar fraturas de punho e vértebras, especialmente em mulheres na faixa dos 60-70 anos de idade. A prevenção pode ser feita através de um estilo de vida saudável, com atividade física habitual, ingestão de alimentos ricos em cálcio, luz solar, evitando o fumo e a ingestão de álcool.

aluno(a), possa ter uma boa compreensão dos mecanismos básicos que regulam o funcionamento das gônadas, cujas funções sustentam o desenvolvimento e a maturação das células germinativas masculinas e femininas.

Os testículos são responsáveis pelo desenvolvimento e maturação dos espermatozoides e pela síntese e secreção do hormônio esteroide sexual masculino, a testosterona. As gônadas femininas, os ovários, são responsáveis pelo desenvolvimento e maturação dos óvulos e pela síntese e secreção dos hormônios esteroides sexuais femininos, o estrogênio e a progesterona.

2.9.1 Puberdade

A função das gônadas é comandada pelo eixo hipotálamo-hipofisário, através da liberação do hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH) pelo hipotálamo, e através da secreção do hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) pela adeno-hipófise. A figura 2.30 ilustra a variação da secreção das gonadotrofinas durante toda a vida do indivíduo.

Durante a puberdade, os níveis de FSH e LH aumentam e tornam-se pulsáteis. Isso é devido a um aumento na secreção de GnRH pelo hipotálamo, e apesar de não conhecermos muito bem os mecanismos envolvidos, acredita-se que haja a maturação gradual dos neurônios hipotalâmicos que sintetizam e secretam GnRH, e que isso esteja vinculado a um programa genético e a padrões familiares. O SNC, o estado nutri cional e a melatonina desempenham um papel importante. Por exemplo, em meninas, o estresse ou a privação calórica retardam o início da puberdade. A melatonina, secretada pela

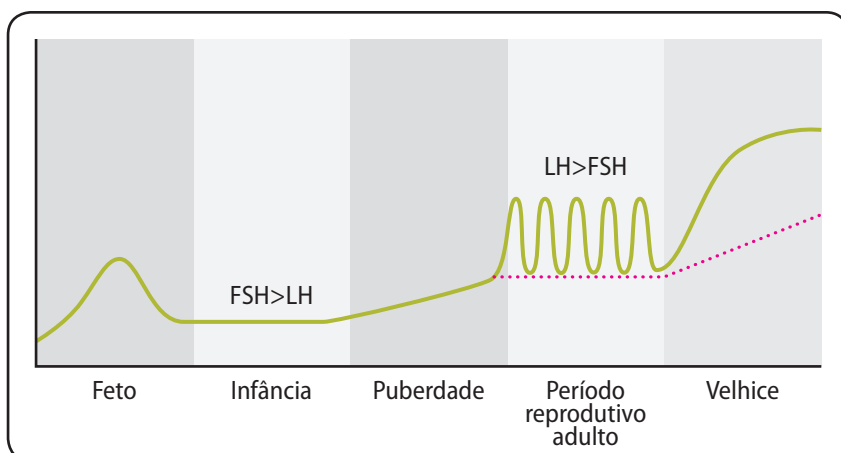



Figura 2.30 - Secreção das gonadotrofinas, durante toda a vida, em homens e mulheres. No traçado contínuo está representada a secreção feminina e masculina até o ponto em que há o traçado pontilhado, que representa a secreção masculina, e o traçado contínuo, que representa a secreção feminina. (Adaptado de COSTANZO, 2004)

glândula pineal, poderia atuar inibindo a liberação do GnRH, já que na infância os níveis de melatonina são maiores.

A puberdade também atua aumentando a sensibilidade do receptor de GnRH na adeno-hipófise, levando a uma maior estimulação da secreção de FSH e LH. Além disso, aparecem grandes pulsos noturnos de LH, que são maiores que os de FSH. A secreção pulsátil de FSH e de LH estimula a secreção dos hormônios esteroides das gônadas (testosterona no menino e estradiol na menina). Os níveis aumentados desses esteroides sexuais são responsáveis pelo aparecimento das características sexuais secundárias na puberdade, como você pode observar na figura 2.31.

No menino, a ação do LH estimula no testículo a síntese de testosterona pelas células de Leydig, e o FSH, em conjunto com a testosterona, estimula a espermatogênese. O primeiro sinal externo é o aumento do tamanho do testículo (aumenta o volume dos túbulos seminíferos), seguido pelo crescimento linear pronunciado, aparecimento dos pelos pubianos, crescimento do pênis, mudança de voz, surgimento da libido (interesse pelo sexo oposto), ereções e ejaculações noturnas.

Figura 2.31 - Principais eventos na puberdade, em homens e mulheres. (Adaptado de COSTANZO, 2004)

Na menina, os níveis elevados de FSH e LH em surtos noturnos causam no ovário o desenvolvimento folicular, com aumento de estradiol. O primeiro sinal de puberdade observado em meninas é o crescimento das mamas, seguido pelo aparecimento dos pelos pubianos e axilares e pela libido (que dependem da secreção de andrógenos pelas adrenais, processo esse conhecido como **adrenarca**). A **menarca**, por fim, caracteriza o início dos ciclos menstruais.

2.9.2 Aparelho reprodutor masculino

O sistema reprodutor masculino é formado pelos testículos, cada qual com seu sistema de ductos (ductos eferentes, epidídimo, canal deferente e ducto ejaculador), pelas glândulas acessórias (vesículas seminais, próstata e glândulas bulbouretrais) e pelo pênis.

O epidídimo absorve líquido dos túbulos seminíferos, concentrando os espermatozoides. Está relacionado com a maturação final dos espermatozoides e com a contração da musculatura lisa que os move em direção ao canal deferente. Através do canal deferente, os espermatozoides são ***armazenados na ampola*** por aproximadamente 1 mês. O ducto ejaculador se une à uretra para transportar os espermatozoides.

Por isso, após a vasectomia (procedimento de esterilização que secciona o canal deferente), os homens necessitam tomar precaução com outros meios contraceptivos.

As vesículas seminais são bilaterais, esvaziam suas secreções na ampola. O líquido secretado é viscoso, composto de ácido ascórbico, prostaglandina, frutose (que é fonte de energia), e compõe mais que metade do sêmen, auxiliando a levar os espermatozoides para a uretra. A próstata é uma glândula grande, que secreta um líquido leitoso, alcalino, composto de zinco, citrato, cálcio, e que neutraliza as secreções ácidas vaginais, já que os espermatozoides atingem uma mobilidade máxima em pH = 6,5. A glândula bulbouretral é responsável pela secreção de muco. Os espermatozoides ejaculados não podem fertilizar imediatamente um óvulo. Eles devem permanecer no sistema reprodutor feminino de 4 a 6 horas, para ocorrer a capacitação, processo no qual são removidos fatores inibidores do líquido seminal. A capacitação também resulta no aumento da mobilidade do espermatozoide e na reação acrossomal, que é a fusão das membranas, criando poros pelos quais escapam do acrossoma enzimas que permitem aos espermatozoides penetrarem pelas camadas protetoras do óvulo.

Os testículos são órgãos pareados, ovoides, encapsulados, consistindo de túbulos seminíferos separados por tecido intersticial. Apresentam duas funções distintas porém inter-relacionadas: secreção de andrógenos e produção de espermatozoides. Dentro do escroto a temperatura dos testículos é de 2 a 3°C abaixo da temperatura corporal. Essa temperatura mais baixa é essencial para a produção dos espermatozoides.

Os testículos são constituídos de dois compartimentos funcionais: o interstício, que ocupa os espaços entre os túbulos seminíferos e compõe 20% do testículo, e o compartimento tubular (figura 2.32). O tecido intersticial é composto de vasos sanguíneos e linfáticos, além de tecido conjuntivo. Nesse tecido estão presentes também as células de Leydig, que constituem o tecido endócrino do testículo e possuem um papel fisiológico importante na produção de andrógenos. Os túbulos seminíferos formam alças contorcidas, dispostas em lóbulos. Abrigam as células da linhagem espermatogênica além das células de Sertoli, que sustentam os espermatozoides em desenvolvimento.

As células de Leydig são responsáveis pela síntese e secreção de testosterona, o hormônio sexual masculino. A testosterona tem efeitos locais (parácrinos), que sustentam a espermatogênese nas células de Sertoli, e efeitos endócrinos em outros orgãos-alvo (p. ex., músculo esquelético e próstata).

As células de Sertoli dos túbulos seminíferos têm três importantes funções:

1. Fornecem nutrientes aos espermatozoides que estão se diferenciando;
2. Formam junções apertadas ("*tight junctions*") umas com as outras, criando uma barreira entre o testículo e a corrente sanguínea, chamada de ***barreira hematotesticular***;
3. Secretam uma solução aquosa na luz dos túbulos seminíferos, que ajuda a transportar os espermatozoides dos túbulos para o epidídimo.

Essa barreira confere uma permeabilidade seletiva, "permitindo" que substâncias como a testosterona a cruzem, mas proibindo substâncias nocivas que possam danificar os espermatozoides em desenvolvimento.

Controle hormonal dos testículos

O eixo hipotálamo-hipofisário controla a espermatogênese e a secreção de testosterona (pelo testículo). A figura 2.33 ilustra essa regulação. O hormônio hipotalâmico (GnRH) atua na hipófise anterior, estimulando a síntese e secreção de FSH e LH. O FSH estimula a espermatogênese no testículo, atuando nas células de Sertoli e estimulando vários eventos, como a síntese e secreção proteica. O LH, por sua vez, estimula as células de Leydig a sintetizarem testosterona. A testosterona, por sua vez, se difunde para

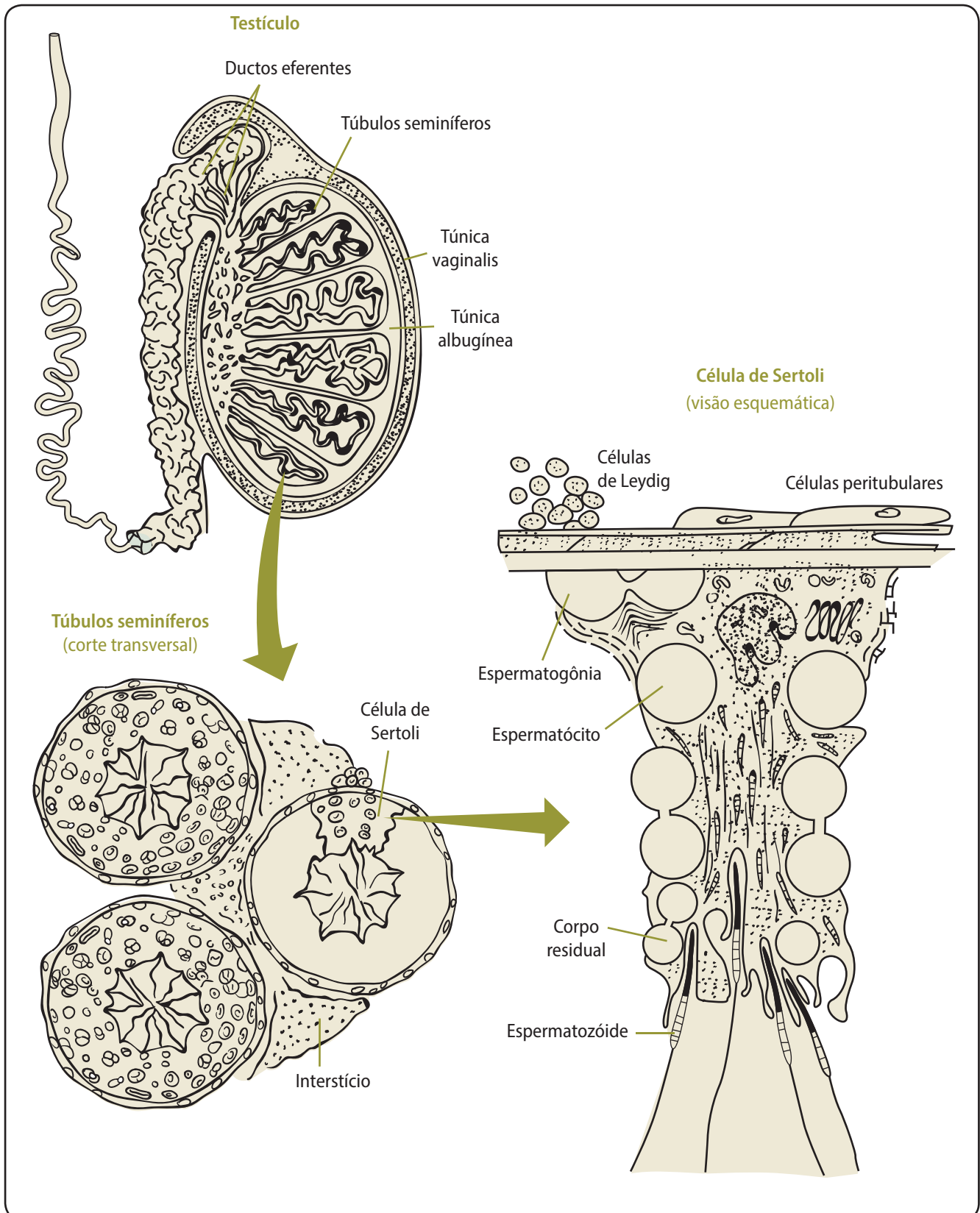



Figura 2.32 - Testículo com os dois compartimentos: interstício e túbulos seminíferos. (Adaptado de DYM, 1983; SKINNER, 1991)

as células de Sertoli dentro do túbulo, onde reforça a ação espermatogênica do FSH. A testosterona também é secretada na circulação sistêmica e entregue aos seus tecidos-alvo.

Como você pode observar na figura, esse controle é feito por ***feedback* negativo**. De um lado, a testosterona faz uma retroalimentação no hipotálamo e na adeno-hipófise, onde inibe a secreção de GnRH e LH. Do outro lado, as células de Sertoli secretam uma substância chamada **inibina,** uma glicoproteína que inibe a secreção de FSH da adeno-hipófise. Dessa forma as células de Sertoli, que nutrem e "cuidam" dos espermatozoides, sintetizam seu próprio inibidor, o qual serve como um "indicador" da atividade espermatogênica dos testículos.

Figura 2.33 - Resumo esquemático do controle hormonal da função testicular. (Adaptado de YING, 1988)

Ações dos andrógenos

Em alguns tecidos-alvo, a testosterona é o hormônio ativo. Em outros, ela deve ser ativada por uma enzima em diidrotestosterona. O estradiol também é produzido a partir da testosterona. A figura 2.34 resume as ações desses hormônios nos diversos tecidos.

2.9.3 Aparelho reprodutor feminino

O sistema reprodutor feminino é formado pelos **ovários**, o útero e as trompas. Os ovários, que são as gônadas femininas, têm duas funções: a ovogênese e a secreção dos hormônios esteroides sexuais femininos, a progesterona e o estrogênio. O ovário tem três zonas: o córtex, a medula e o hilo. O **córtex** é a zona maior e mais externa. Formada pelo epitélio germinativo, contém todos os ovócitos, cada um dentro de um folículo. Os folículos ovarianos são também responsáveis pela síntese dos hormônios esteroides. A **medula** é a região intermediária e o **hilo** é a zona mais interna, por onde passam os vasos sanguíneos e linfáticos.

Os hormônios esteroides têm função parácrina (local) e endócrina. Atuam localmente dentro dos ovários, sustentando o

Figura 2.34 - O espectro dos efeitos da testosterona. Note que alguns efeitos resultam da ação da própria testosterona, enquanto outros são mediados pela diidrotestosterona (DHT) e pelo estradiol (E_2) após estes serem produzidos a partir da testosterona. (Adaptado de BERNE et al, 2004)

desenvolvimento do óvulo. Ao serem liberados na circulação sistêmica, atuam em uma variedade de tecidos-alvo, incluindo o útero, as mamas e o osso.

O folículo ovariano é a unidade funcional dos ovários. É composto por uma célula germinativa circundada por células endócrinas. Quando totalmente desenvolvido, possui várias funções:

1. Fornece nutrientes para o ovócito em desenvolvimento; libera o ovócito no tempo apropriado (ovulação);

2. Através da produção dos hormônios esteroides sexuais:
   a) prepara a vagina e as trompas para estas auxiliarem a fertilização do óvulo por um espermatozoide;
   b) prepara o revestimento do útero para a implantação do zigoto;
3. Caso haja fertilização, mantém a produção de hormônios esteroides para o feto até que a placenta assuma esse papel.

Ovogênese

Na ocasião do nascimento, há em torno de 2 milhões de ovócitos primários, ocorrendo um desgaste para 400.000 até a época da puberdade. A primeira divisão meiotica não será completada até que ocorra a ovulação. Na menopausa, que marca o fim do período reprodutor, poucos ovócitos permanecem. Enquanto os homens produzem continuamente espermatogônias, as mulheres não produzem novas ovogônias: já nascem com todas que necessitarão ao longo da vida.

O **desenvolvimento dos folículos** ovarianos ocorre nos seguintes estágios (veja a figura 2.35):

- **Estágio 1:** Pode durar muitos anos. A duração mais curta é de aproximadamente 13 anos (idade da primeira ovulação) e a mais longa é de 50 anos (idade da menopausa). As células da granulosa ao redor do folículo proliferam e nutrem o ovócito com nutrientes e hormônios. O folículo primordial se desenvolve em um folículo primário, as células da teca interna se desenvolvem e as da granulosa começam a secretar líquido. Nenhum folículo progride além desse primeiro estágio em ovários pré-puberais.
- E**stágio 2:** Ocorre mais rápido que o primeiro (70-85 dias) e está presente somente durante o período reprodutor. Durante cada ciclo menstrual alguns folículos entram nessa sequência. Ocorre a formação do **antro**. As células da granulosa e da teca continuam a crescer. No final desse estágio, o folículo é chamado de Folículo de Graaf, e tem um diâmetro médio de 2 a 5 mm.
- **Estágio 3:** É o último estágio do desenvolvimento folicular, e o mais rápido. Um único folículo de Graaf alcança domínio sobre os outros do grupo, e estes regridem. Dentro de 48 horas, o **folículo dominante** cresce até 20 mm em diâmetro, se rompe e libera o seu

Antro
Líquido contendo hormônios esteroides, proteínas e FSH, que se acumulam na área central do folículo.

ovócito na cavidade peritoneal. Isso acontece por volta do 15º dia de um ciclo menstrual de 28 dias, e é nessa ocasião que se completa a primeira divisão meiótica, e o ovócito secundário penetra na trompa. Se ocorrer a fertilização por um espermatozoide, completa-se a segunda divisão meiótica, produzindo o óvulo haploide com 23 cromossomos.

Os elementos residuais do folículo roto formam o **corpo lúteo.** É principalmente composto de células da granulosa, mas também de células da teca, capilares e fibroblastos. O corpo lúteo sintetiza e secreta esteroides, como o estrogênio, e principalmente a progesterona, necessária para a implantação e a manutenção do zigoto. Se ocorrer a fertilização, o corpo lúteo manterá a secreção de progesterona até que a placenta assuma esse papel mais tarde, na gravidez. Se a fertilização não ocorrer, o corpo lúteo regride durante a segunda metade do ciclo menstrual e é substituído por uma cicatriz: o **corpo albicans**.

Figura 2.35 - Desenvolvimento do ovócito, a partir de um folículo primordial. Se ocorre a fertilização, o corpo lúteo secreta hormônios esteróides e sustenta o zigoto em desenvolvimento. Se não ocorre a fertilização, o corpo lúteo regride e se torna corpo albicans. (Adaptado de COSTANZO, 2002)

Regulação hormonal do ciclo menstrual

A função ovariana é comandada pela atividade pulsátil do eixo hipotálamo-hipofisário. O GnRH atua na adeno-hipófise, onde estimula a secreção pulsátil de FSH e LH. A seguir, o FSH e o LH atuam nos ovários, estimulando o desenvolvimento folicular, a ovulação e também a síntese dos hormônios esteroides sexuais femininos.

Acompanhe na figura 2.36, em um ciclo menstrual de 28 dias, a sequência do desenvolvimento folicular, ovulação, formação e degeneração de um corpo lúteo, e os padrões hormonais

das gonadotrofinas e dos hormônios esteroides em cada etapa. Os primeiros 14 dias do ciclo são chamados de **fase folicular** ou **fase proliferativa**, pois envolvem o desenvolvimento folicular. Os últimos 14 dias são chamados de **fase lútea** ou **fase secretora** (em função do corpo lúteo), e no meio do ciclo, entre essas duas fases, ocorre a **ovulação**.

Além das alterações observadas nos folículos e nos padrões de secreção hormonal, os esteroides produzidos pelas células ovarianas atuam promovendo o crescimento e desenvolvimento do sistema reprodutor feminino em geral (útero, trompas, cérvice uterina e vagina) além de atuar em outros tecidos como as mamas e os ossos. Você pode observar na mesma figura a ação correspondente que o desenvolvimento folicular e os padrões hormonais decorrentes exercem no **crescimento do endométrio**.

Você pode observar na figura 2.36 que, na **fase folicular** do ciclo menstrual, o FSH e o LH estimulam a síntese e a secreção do estradiol pelas células foliculares (curva em ascensão), enquanto a progesterona permanece em níveis baixos. Uma das ações do estradiol é o *feedback negativo* sobre as células da hipófise, inibindo a secreção posterior de FSH e LH. Ainda nessa fase folicular (ou proliferativa), a ação do estradiol também estimula o crescimento do endométrio, preparando-o para a possibilidade de aceitar um óvulo fertilizado. O estradiol também faz com que o ***muco cervical*** se torne abundante, aquoso e elástico.

O muco cervical aquoso é muitas vezes um indício usado para caracterizar o período fértil na metade do ciclo, pois facilita o transporte dos espermatozoides.

Na **metade do ciclo**, o padrão se altera. Os níveis de estradiol se elevam repentinamente, como resultado da proliferação das células foliculares e da estimulação da síntese de estradiol, que ocorreu durante a fase folicular. Quando o estradiol atinge níveis bem elevados, ele tem um efeito de ***feedback* positivo** na adeno-hipófise, causando secreção posterior de FSH e LH. Essa explosão é chamada de aumento abrupto ovulatório (pico) do FSH e, principalmente, do LH, que a seguir dispara a **ovulação**. Os níveis de estradiol diminuem após a ovulação, mas aumentam novamente durante a fase lútea.

Na **fase lútea** do ciclo menstrual, o corpo lúteo se desenvolve e começa a sintetizar estradiol e progesterona. A principal secreção hormonal dos ovários nessa fase é a de **progesterona**. Uma das ações da progesterona é o *feedback negativo* sobre a adeno-hipófi-

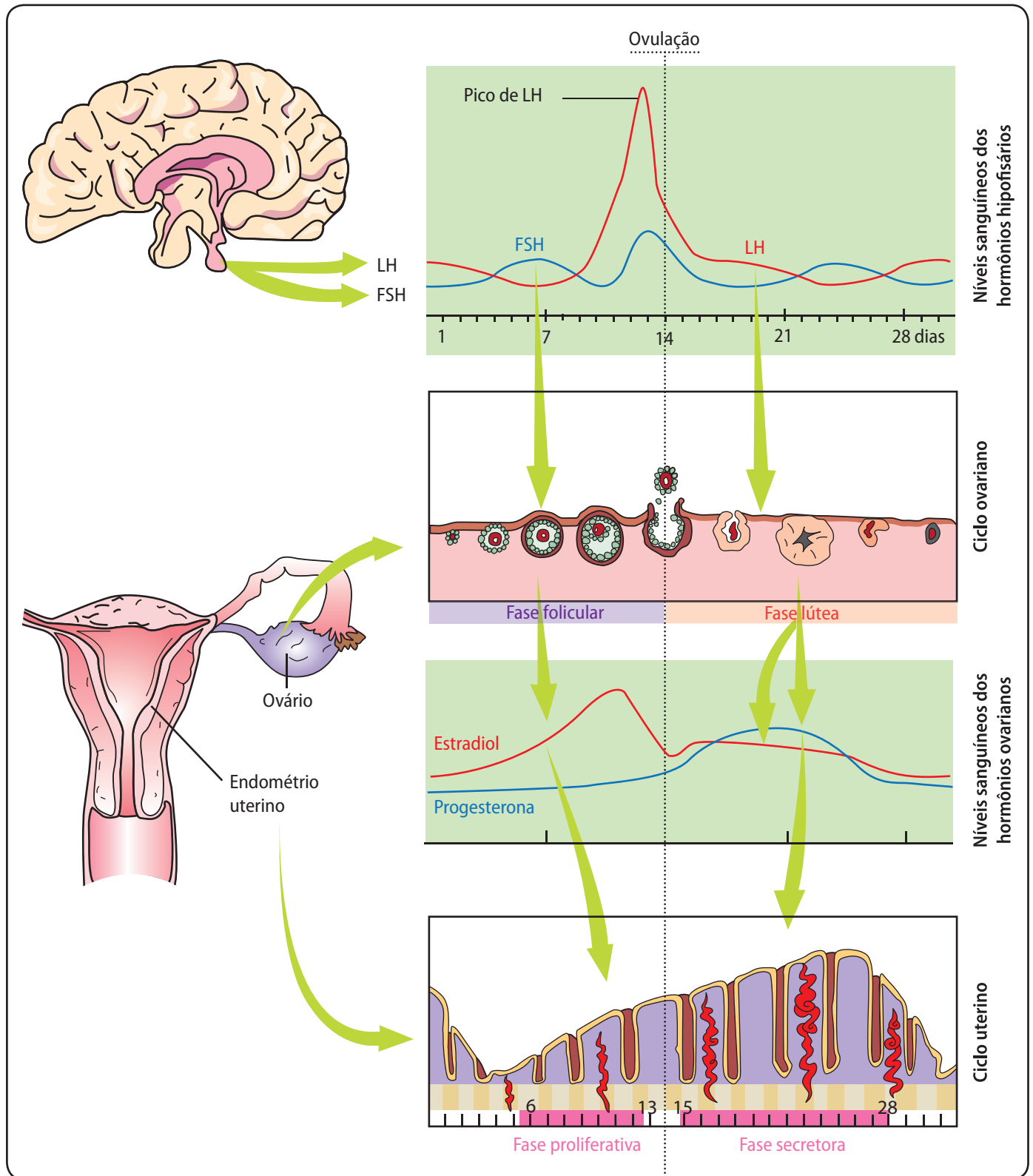



Figura 2.36 - Eventos do ciclo menstrual. Os dias do ciclo são contados a partir do início da menstruação anterior. A ovulação ocorre no décimo quarto dia.

se, inibindo a secreção de FSH e LH. A atividade secretora do endométrio é estimulada e aumenta sua vascularização. A progesterona prepara o endométrio para receber o óvulo fertilizado. O muco cervical torna-se menos abundante, mais espesso e não mais elástico (como já passou a oportunidade para a fertilização, o muco cervical não se torna penetrável aos espermatozoides). No final da fase lútea, se a fertilização não ocorreu, o corpo lúteo regride. Com isso, é perdida a fonte lútea de estradiol e progesterona, e os níveis sanguíneos dos hormônios diminuem abruptamente.

A regressão do corpo lúteo e a perda abrupta de estradiol e progesterona causam a **menstruação**, que é a eliminação de endométrio e de sangue. Tipicamente a menstruação dura cinco dias, o primeiro dia corresponde ao início do próximo ciclo menstrual. Durante esse tempo, os folículos primordiais para o próximo ciclo estão sendo recrutados e começando a se desenvolver.

Ações do estrogênio e da progesterona

Esses dois hormônios esteroides ovarianos regulam a atividade reprodutora da mulher, incluindo o desenvolvimento do óvulo, o desenvolvimento e a manutenção do corpo lúteo para sustentar o óvulo fertilizado, além da manutenção da gravidez e da preparação das mamas para a lactação. Geralmente, as ações da progesterona e do estrogênio se complementam ou se potencializam umas às outras no sistema reprodutor feminino. A tabela 2.6 e a tabela 2.7 resumem as ações fisiológicas do estrogênio e da progesterona nos tecidos-alvo.

Ações do estrogênio nos tecidos-alvo
Maturação e manutenção do útero, das tubas uterinas, da cérvice uterina e da vagina.
Responsáveis, na puberdade, pelo desenvolvimento das características sexuais secundárias femininas.
Necessários para o desenvolvimento das mamas.
Responsáveis pela proliferação e pelo desenvolvimento das células granulosas do ovários.
Sensibilização dos receptores de estrogênio, progesterona e LH.
Efeitos por *feedback* negativo e positivo sobre a secreção de LH e FSH.

Manutenção da gravidez.
Diminui o limiar uterino para o estímulo contrátil.
Estimula a secreção de prolactina.
Bloqueia a ação da prolactina nas mamas.

Tabela 2.6 - Ações do estrogênio nos tecidos-alvo. (COSTANZO, 2002)

Ações da progesterona nos tecidos-alvo
Manutenção da atividade secretora do útero durante a fase lútea.
Desenvolvimento das mamas.
Efeitos por *feedback* negativo sobre a secreção de FSH e LH.
Manutenção da gravidez.
Aumento do limiar uterino ao estímulo contrátil durante a gravidez..

Tabela 2.7 - Ações da progesterona nos tecidos-alvo. (COSTANZO, 2002)

Resumo

Neste Capítulo foi descrita a parte da fisiologia endócrina. Na primeira seção foram apresentados: uma visão geral do Sistema Endócrino, sua integração com o Sistema Nervoso, algumas formas de comunicação do Sistema Endócrino, os tipos de hormônios existentes e como acontece a ação e regulação hormonal.

Nas seções seguintes discutiu-se mais detalhadamente sobre glândulas secretoras de hormônios (o hipotálamo, a neuro-hipófise, a adeno-hipófise, a adrenal, a tireoide e o pâncreas) e os mecanismos de liberação, regulação, transporte e resposta fisiológica dos hormônios. Também foram abordados a regulação do metabolismo do cálcio e aspectos fisiológicos da reprodução masculina e feminina. Além disso, foram feitos breves comentários a respeito da parte da endocrinologia clínica aplicada.

Referências

Livros-textos

COSTANZO, Linda S. **Fisiologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

LEVY, M. N.; STANTON, B. A.; KOEPPEN, B. M. **Fundamentos de Fisiologia**: Berne & Levy. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

VANDER, Arthur; SHERMAN, James; LUCIANO, Dorothy. **Human Physiology**. 6. ed. [S.l.]: McGraw-Hill, 1994.

BERNE, Robert M. et al. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

HEDGE, George; COLBY, Howard; GOODMAN, Robert. **Fisiologia Endócrina Clínica**. 1. ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1994.

Outros recursos multimídia e *on-line*

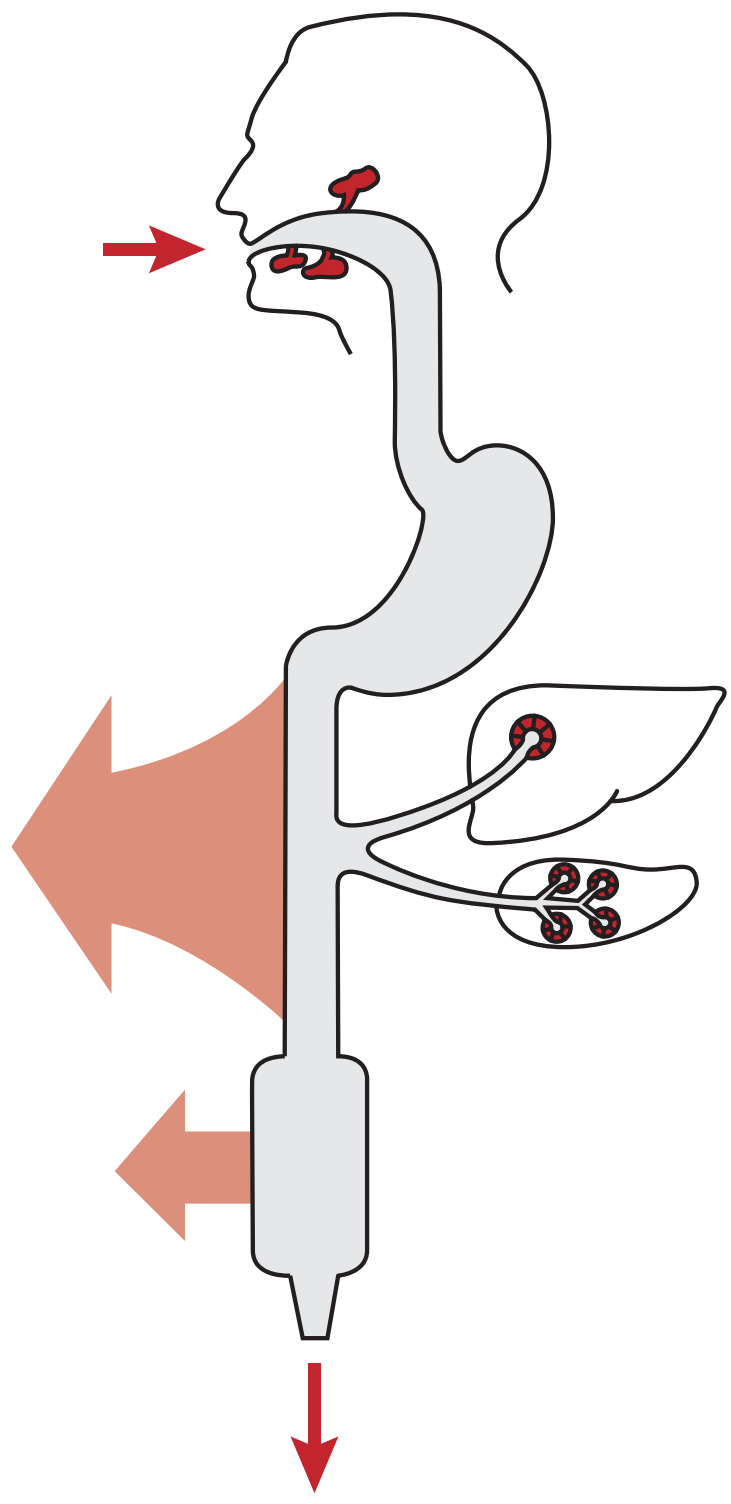
- http://www.cristina.prof.ufsc.br/md_endocrino.htm
- www.msd-brazil.com/.../mm_sec13_143.html
- www.afh.bio.br/sentidos/sentidos10.asp
- http://www.colegiosaofrancisco.com.br/alfa/corpo-humano--sistema-digestivo/intestino-delgado-1.php;
- http://cabio.wordpress.com/2006/12/04/pesquisadores-britanicos-desenvolvem-figado-artificial/
- http://www.trinity.edu/rblyston/MicroA/Lectures/L26-html/sld009.htm
- http://themedicalbiochemistrypage.org/pkacamp.jpg
- http://www.scholarpedia.org/articleModels_of_hypothalamus
- http://www.aobesidade.info/images/hipofise.jpg
- http://www.schoolscience.co.uk/content/4/biology/abpi/hormones/horm3.html
- http://www.cs.umass.edu/~elm/papers_by_research.html
- http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Thyroid+gland+cell

- http://tiroidesobinvestigacao.blogspot.com/2007_05_01_archive.html
- http://academic.kellogg.cc.mi.us/herbrandsonc/bio201_McKinley/Endocrine%20System.htm
- http://www.nutritionandmetabolism.com/content/3/1/36#

Bibliografia Complementar Comentada

Os hormônios esteroides, vitamina D e hormônios tireoideanos também apresentam efeitos mais rápidos, que não podem ser responsáveis por ações genômicas cujos mecanismos necessitam ser melhor investigados, para isso consulte:

LEVY, M. N.; STANTON, B. A.; KOEPPEN, B. M. **Fundamentos de Fisiologia**: Berne & Levy. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

CAPÍTULO 3

Fisiologia do Sistema Digestório

Neste Capítulo, esperamos que você compreenda como os órgãos envolvidos na digestão e na absorção dos nutrientes contribuem para os processos fundamentais que mantêm a estabilidade do meio interno do ser humano. Inicialmente, serão abordados os conceitos gerais sobre a regulação das funções orgânicas. Em seguida, veremos como o alimento começa a ser processado desde a boca, passando pelo esôfago e estômago até chegar ao intestino delgado, órgão responsável pela digestão final e pela absorção dos nutrientes e da água. Apenas o que não for digerido e absorvido, será temporariamente armazenado no intestino grosso e, quando conveniente, será excretado.

Cristina Maria Henrique Pinto

3.1 Introdução ao estudo da fisiologia do sistema digestório

Omnívoro
Do Latim *omnivorus*, aquele que come de tudo ou que se alimenta de substâncias de origem animal e vegetal.

Você já reparou como é variada a dieta alimentar do ser humano? Diariamente, um homem normal de 70 kg necessita consumir, idealmente, em torno de 150 g de carboidratos, de 70 a 100 g de proteínas, uma quantidade variável de gorduras, água, sais minerais e vitaminas, o que faz de nós uma espécie **omnívora**.

Mas, quais são as nossas fontes energéticas? Algumas das principais fontes são os carboidratos, e o mais abundante é o amido (contido, por exemplo, na batata), substância complexa composta de milhares de moléculas de *glicose* ligadas entre si. Podemos também considerar como fonte energética os aminoácidos obtidos das proteínas, derivadas, por exemplo, da carne, que nada mais é do que tecido muscular rico em proteínas contráteis (principalmente actina e miosina), e que também contém *glicogênio* (estoque energético da fibra muscular). Porém, dentre os nutrientes, quem nos fornece a maior quantidade de energia é a *gordura* (em especial os triacilglicerois), a qual pode ser de origem vegetal ou animal, por exemplo, entremeada às fibras musculares da carne.

Portanto, se nós nos alimentamos de estoques energéticos dos vegetais e dos animais que ingerimos, temos na dieta apenas formas complexas ou *polímeros* (amido, proteínas, glicogênio e triacilglicerois), formados por duas ou mais moléculas, o que os torna impróprios para a absorção imediata. Como apenas substâncias simples atravessam a mucosa intestinal (salvo algumas

exceções), torna-se fundamental a digestão prévia, ou seja, a divisão dos polímeros em porções unitárias (ou *monômeros*) que, aí sim, poderão ser absorvidos. Repare, então, que estas são duas das principais funções de nosso Sistema Digestório: a digestão e a absorção de nutrientes.

3.1.1 Revisão sobre as estruturas que compõem o sistema digestório (SD)

Se você reconhece a complexidade de nossa dieta, entende também por que nosso SD é tão complexo. Por isso mesmo, antes de estudar Fisiologia do SD, você deve estudar as características morfológicas mais importantes do tubo digestório e de suas glândulas anexas. Basicamente, o Tubo Digestório (TD) é um canal com cerca de 8,5 m de comprimento, que inicia na boca e termina no ânus, composto por órgãos localizados na cabeça, pescoço, tórax, abdome e pelve. É formado pela boca, faringe, esôfago, estômago, intestinos delgado e grosso e ânus. Na transição entre os diferentes segmentos estão os esfíncteres.

É através deste tubo que o alimento é conduzido e, ao mesmo tempo, processado e absorvido, exigindo a presença de secreções produzidas pelas **glândulas exócrinas**, dentre elas as glândulas salivares, o pâncreas, o fígado e as glândulas mucosas espalhadas pelo TD, desde a boca até o canal anal. Somente após o devido processamento é que os nutrientes serão absorvidos, juntamente com a água, as vitaminas e os sais minerais. Aquilo que não for digerido e/ou absorvido, será temporariamente armazenado no intestino grosso e, eventualmente, excretado sob a forma de massa fecal. Para uma breve revisão das estruturas que compõem o Sistema Digestório, consulte a figura 3.1.

Glândulas exócrinas
Conjunto de células especializadas, que secretam seus produtos para o meio externo ao organismo. Exemplos: glândulas sudoríparas, salivares, pâncreas, fígado e células mucosas do TD.

3.1.2 As grandes funções do SD: motilidade, secreção, digestão e absorção

Pelo descrito anteriormente, você já deve ter percebido que, se quisermos entender como o alimento é processado no SD, devemos entender como ele é transportado (fenômeno que chamaremos de *motilidade*) e processado em partes bem pequenas (*digestão*) por secreções enzimáticas, em substâncias menores e absorvíveis. Então, a

Órgãos	Secreções exócrinas	Funções
Boca e faringe		Mastigação e início do reflexo de deglutição,
Glândulas salivares	Sais e água	Solubilização do alimento,
	Muco	Lubrificação e adesão do alimento,
	Enzima amilase	Digestão de polissacarídeos (amido e glicogênio)
Esôfago		Condução do alimento até o estômago na deglutição,
	Muco	Lubrificação
Estômago		Armazenamento temporário, mistura, solubilização e continuação da digestão do alimento,
	HCl	Ativação do pepsinogênio e bactericida
	Pepsinogênio	Precursor da pepsina, enzima que inicia a digestão das proteínas
	Muco e Bicarbonato	Lubrificação e adesão do alimento; proteção da mucosa gástrica
	Fator Intrínseco	Essencial para a absorção da Vitamina B12 pelo íleo
Pâncreas		Secreção de enzimas e bicarbonato
	Enzimas	Digestão de polissacarídeos, proteínas, ácidos nucleicos e gordura
	Bicarbonato	Neutralização do ácido que sai do estômago e entra no duodeno e para atuação enzimática
Fígado		Secreta a bile; possui também funções não digestivas
	Bile	Contém catabólitos e sais biliares que emulsificam as gorduras e facilitam sua digestão e absorção
Vesícula Biliar		Armazena a bile
Intestino Delgado		Digestão final, absorção dos nutrientes, água, eletrólitos e vitaminas
	Sais e água	Solubilização do quimo
	Enzimas	Digestão final dos peptídeos e dissacarídeos
	Muco e Bicarbonato	Lubrificação e adesão do alimento; Proteção da mucosa
Intestino Grosso		Armazenamento e concentração do material que não foi absorvido; Mistura e propele a massa fecal durante a defecação
	Muco e Bicarbonato	Lubrificação e adesão da massa fecal; Proteção da mucosa

Figura 3.1 - O Sistema Digestório: órgãos, principais secreções exócrinas e suas respectivas funções. (Adaptado de VANDER et al., 2001, p.556)

motilidade, a *secreção*, a *digestão* e, finalmente, a *absorção* dos nutrientes são as grandes funções do SD (figura 3.2). A *excreção* ocorrerá somente se houver material que não foi digerido e/ou absorvido.

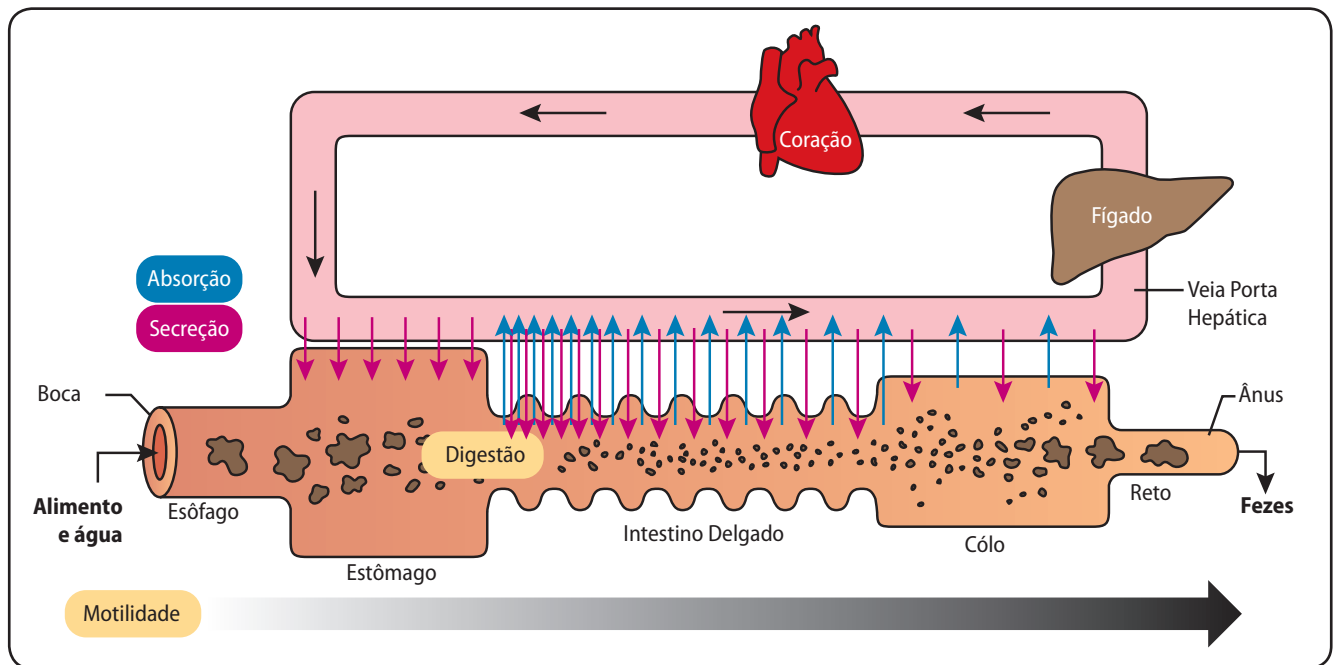



Figura 3.2 - As grandes funções do Sistema Digestório: motilidade, secreção, digestão e absorção. (Adaptado de VANDER et al., 2001, p. 555)

3.2 Sistemas reguladores das funções do SD

Independente da função do SD, a regulação dessa função deve ser eficiente e coordenada, exigindo o envolvimento da regulação neurócrina (do Sistema Nervoso Central, SNC, e do Sistema Nervoso Autônomo, SNA), da regulação endócrina e da regulação parácrina:

- A **regulação neurócrina** é realizada por neurônios sensoriais, associativos e motores, e envolve diferentes neurotransmissores, um exemplo é a acetilcolina.
- A **regulação endócrina** é aquela que envolve os hormônios, substâncias produzidas e armazenadas por células especializadas, localizadas na mucosa do tubo digestório e secretadas para o sangue. Exemplos: gastrina e colecistoquinina.
- A **regulação parácrina** é aquela exercida localmente, a partir de substâncias produzidas e armazenadas por células especializadas e localizadas na mucosa do tubo digestório, um exemplo é a histamina.

3.2.1 Regulação Neurócrina das funções do SD

A regulação neurócrina envolve o SNA, o qual possui duas porções extrínsecas ao SD, ou seja, que não pertencem ao SD, o Sistema Nervoso Simpático (SNS) e o Sistema Nervoso Parassimpático (SNP), e uma porção intrínseca ao SD (contida no SD), o Sistema Nervoso Entérico (SNE), conforme nos mostram as figuras 3.3A e 3.3B.

Figura 3.3A - Organização do SNE e suas relações com os sistemas SNS e SNP, todos pertencentes ao Sistema Nervoso Periférico ou Autônomo (SNA). Neurotransmissores: **Ach** - acetilcolina; **NE** - noradrenalina; **T_1-L_3** e **S_2-S_4** - níveis medulares. (Adaptado de KIERNAN, 1998)

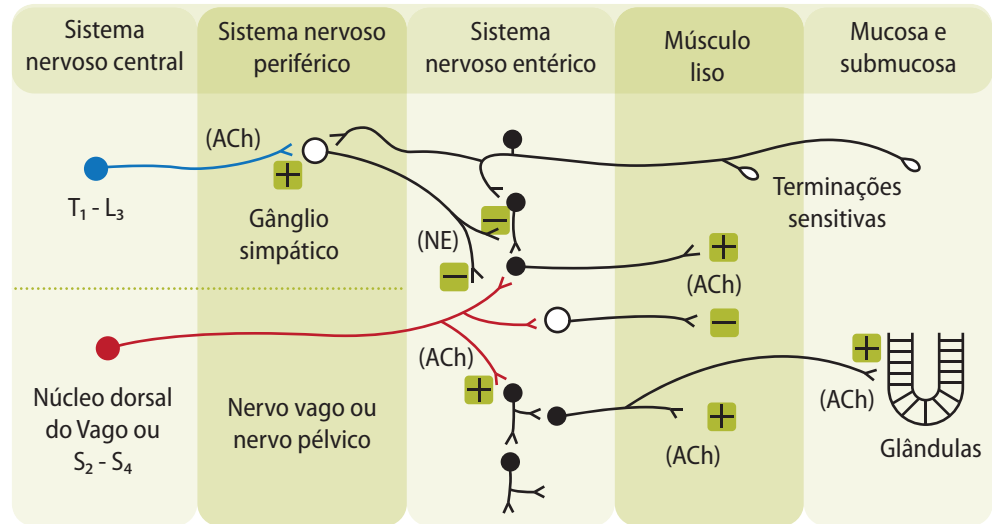
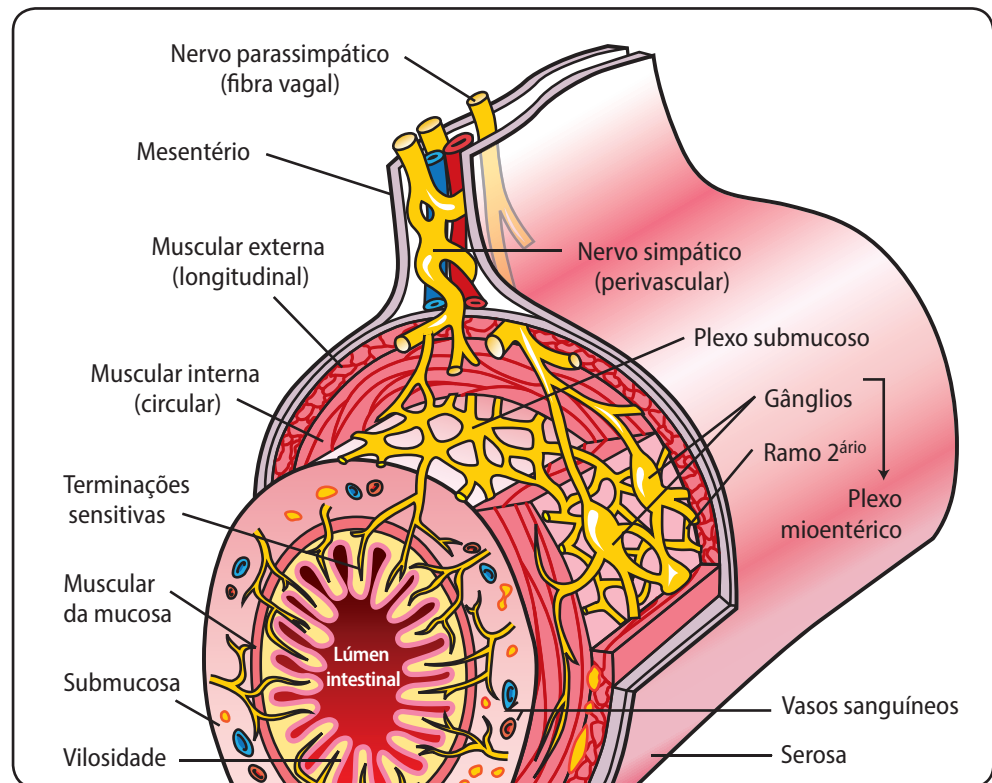



Figura 3.3B - As principais estruturas que formam o Tubo Digestório (TD), os plexos mioentérico e submucoso pertencentes ao Sistema Nervoso Entérico (SNE), suas relações com os demais componentes do TD e a inervação extrínseca (SNS e SNP). (Adaptado de GERSHON, 1999)

Tanto o Sistema Nervoso Simpático (SNS) quanto o Parassimpático (SNP) exercem as influências externas (ou *extrínsecas*) sobre as atividades do SD, tornando o processo de digestão mais eficiente, especialmente as atividades motoras e secretoras, que poderão ser iniciadas antecipadamente, quer dizer, poderão ocorrer antes mesmo de o alimento ser ingerido.

Podemos experimentar tais influências *extrínsecas* sobre as funções digestivas todos os dias na hora do almoço, ao nos depararmos com um prato de comida. Se estivermos com fome e a comida nos parecer apetitosa, o estômago começará a "roncar". Tais "roncos" são, na verdade, borborigmos produzidos pelo deslocamento do ar, provocado pelas contrações gástricas estimuladas pela inervação extrínseca. Assim como a *motilidade*, diversas *secreções* também serão estimuladas, incluindo a salivação (lembre-se da "água na boca") e a secreção gástrica.

Então, é através da inervação *extrínseca* efetuada pelo SNA que a visão, o cheiro e o paladar, dentre inúmeros fatores, podem influenciar positivamente ou negativamente no processo de digestão. Mas, para que essas influências sejam positivas, é necessário que haja motivação para comer (o apetite ou a fome) ou ainda a associação dos sinais sensoriais com sensações de prazer. Caso contrário, as influências poderão ser inibitórias e, portanto, desacelerar ou até mesmo impedir a ingestão e a digestão do alimento. Reveja as principais características, apresentadas em Neurofisiologia, sobre o SNS e o SNP na regulação visceral.

O Sistema Nervoso Entérico (SNE) é a terceira divisão do SNA e está envolvido nos processos fisiológicos do SD. Ele é composto pelos plexos mioentérico e submucoso (veja as figuras 3.3A e 3.3B), os quais contêm neurônios cujos corpos celulares estão dispostos em gânglios, presentes desde o terço médio do esôfago até o reto. O número de neurônios é semelhante àquele observado na medula espinhal e já foram descritos mais de 14 tipos de neurônios, que podemos agrupar em neurônios sensoriais, interneurônios (ou associativos) e neurônios motores (figura 3.4). Tanto o

SNS quanto o SNP modularão (acelerando ou desacelerando) as atividades digestivas, atuando sobre os circuitos neurais formados pelos neurônios do SNE.

Os neurônios sensoriais (aferentes) do SNE detectam a presença de substâncias químicas na luz da víscera (são os quimioceptores), ou são sensíveis a estiramento ou contração da musculatura do tubo digestório (mecanoceptores), ou até mesmo à temperatura (termoceptores).

Os neurônios motores (eferentes) são aqueles que inervam a musculatura lisa, podendo estimular ou inibir sua contração, dependendo do neurotransmissor envolvido. Também são considerados neurônios motores aqueles que estimulam ou inibem as secreções (exócrinas, endócrinas ou parácrinas, recebendo o nome de neurônios secretomotores), e os neurônios vasomotores, que inervam os vasos sanguíneos.

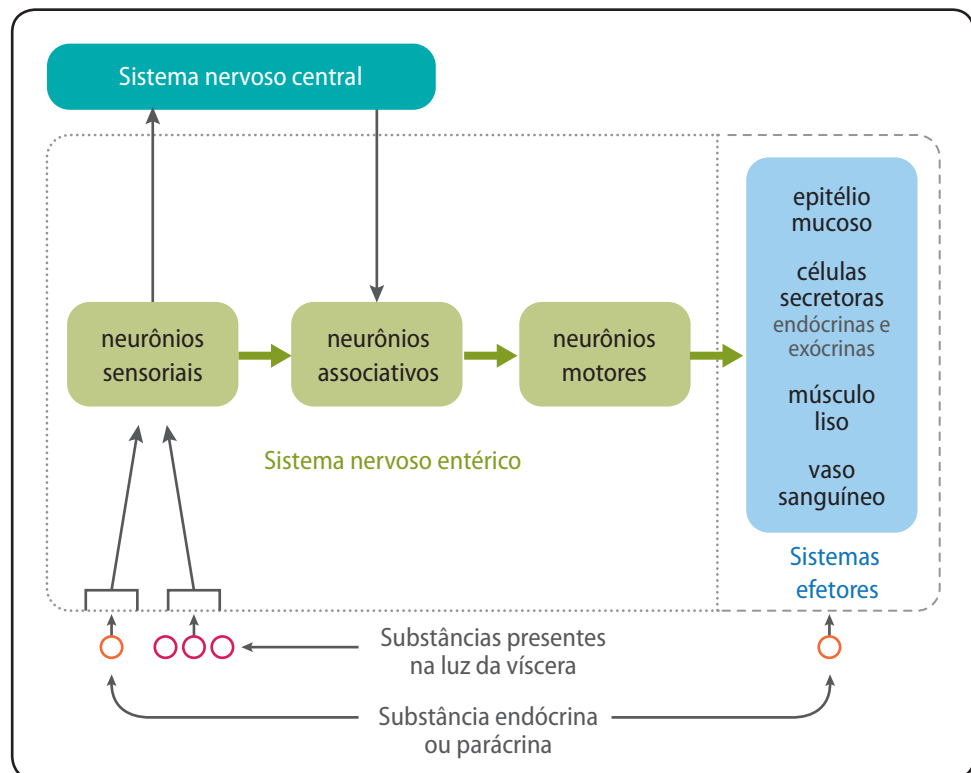



Figura 3.4 - Principais componentes do Sistema Nervoso Entérico (SNE). O SNE é composto por neurônios sensoriais, neurônios associativos (ou interneurônios) e neurônios motores. Estímulos da luz da víscera eliciam (provocam) reflexos vago-vagais (alça longa) e locais (alça curta), os quais ativam programas motores específicos do SNE que, por sua vez, eliciam ou inibem as respostas dos sistemas efetores. O SNC regula o SNS e o SNP, e estes regulam o SNE. (Adaptado de MICHAEL, 2000)

Finalmente, fazendo a interligação entre os neurônios sensoriais e os motores, temos os interneurônios ou neurônios associativos. Então, um circuito neural regulador de uma determinada função exigirá a participação de neurônios sensoriais (aferência sensorial), interneurônios e motores (eferência motora ou secretomotora).

3.2.2 Regulação endócrina e parácrina das funções do SD

A regulação endócrina, feita através de diversos hormônios produzidos por células endócrinas distribuídas na mucosa do tubo digestório (veja alguns exemplos na tabela 3.1), complementa a regulação neural das funções do SD. Isto porque essas substâncias químicas podem, através do sangue, se distribuir por todo o SD e de maneira relativamente rápida. Já a ***regulação parácrina*** está envolvida com a regulação de fenômenos locais e específicos. Repare que as influências entero-endócrinas e parácrinas são complementares às neuronais, porque os entero-hormônios e as substâncias parácrinas podem chegar em células que não recebem inervação.

Um exemplo de regulação parácrina é a regulação da secreção ácida gástrica pela histamina, a qual ocorre apenas na região do corpo gástrico.

Neurotransmissores e/ou Neuromoduladores	Tipo de neurônio
Acetilcolina	Interneurônio, motor e secretomotor
Peptídeo Inibidor Vasoativo (VIP)	Motor
Óxido Nítrico	Motor
Hormônios	**Ação fisiológica conhecida**
Gastrina	Estimula a secreção gástrica (a ácida e a de pepsina)
GIP *(Peptídeo insulinotrópico glicose-dependente)*	Estimula a secreção de insulina
Secretina	Estimula a secreção hidro-eletrolítica pancreática
Colecistoquinina	Estimula a secreção de enzimas pancreáticas e de bile pela vesícula biliar
Substâncias parácrinas	**Principal ação fisiológica**
Histamina	Estimula a secreção de ácido clorídrico
Substância P	Envolvida com quimiocepção

Tabela 3.1 - Principais substâncias encontradas no Sistema Digestório.

3.3 O processamento dos nutrientes no trato gastrointestinal superior

3.3.1 Boca e esôfago

Sob o ponto de vista do processo de digestão, a permanência do alimento na boca não é essencial porque, de todos os substratos energéticos presentes em uma dieta ideal, apenas o amido e o glicogênio são parcialmente digeridos na boca pela ptialina, uma alfa-amilase contida na saliva.

Os demais substratos (outros carboidratos, proteínas e gorduras) sofrerão digestão mais adiante no estômago ou no intestino delgado. Porém, é na boca que o alimento é preparado para a deglutição. Imagine-se deglutindo um pedaço de carne sem mastigá-lo... Idealmente, o alimento deve ser mastigado e fragmentado em porções menores, e misturado à ***saliva*** (ver componentes conforme a tabela 3.2) de tal maneira que adquira a consistência adequada para a sua deglutição, caso contrário poderá haver a asfixia.

A saliva contém água e muco, substâncias lubrificantes que agregam as partículas e dão consistência pastosa ao bolo alimentar.

Se você ainda tem dúvidas da importância desse processo, imagine-se ingerindo um punhado de farinha seca sem mastigá-la e misturá-la à saliva... Tarefa quase impossível, não é mesmo?

Componentes da saliva	Ações fisiológicas
Água e eletrólitos (Na^+, Cl^-, HCO_3^-, Ca^{++}, K^+, dentre outros)	Solubilização para a gustação (paladar), digestão e deglutição do alimento.
Muco	Contém a glicoproteína mucina, que, polimerizada, forma um gel que lubrifica e protege a mucosa (facilita a fala) e lubrifica o alimento, facilitando a deglutição.
Ptialina (alfa-amilase)	Enzima que hidrolisa o amido e o glicogênio em polímeros menores, tais como a maltose, a maltotriose e as dextrinas.
Lisozima	Enzima bactericida que auxilia na higienização da cavidade oral.

Tabela 3.2 - Principais componentes da saliva e suas ações fisiológicas.

Mas, como esses processos (mastigação, salivação e deglutição) são organizados? Todas as estruturas envolvidas nesses processos estão sob controle neural, através de nervos cranianos cujos núcleos ou "centros" (localizados no tronco encefálico entre a ponte

e o bulbo) organizam as respostas motoras reflexas e sofrem influências involuntárias e voluntárias (corticais). Caso haja lesão de um ramo de um dos nervos cranianos envolvidos, as estruturas inervadas por este perderão a sua função, com consequente atonia e atrofia musculares.

Um bom exemplo dessa regulação é a mastigação. No momento em que você decide introduzir um pedaço de alimento na boca, repare que a sua mandíbula cai para que sua boca abra. A queda da mandíbula, embora seja deflagrada por um ato voluntário, é reflexa e exige a contração de músculos abaixadores da mandíbula e a inibição de seus antagonistas (músculos elevadores da mandíbula). A partir do momento em que o alimento é introduzido na boca, você mastiga esse alimento também por um ato voluntário, o qual também envolve respostas reflexas. Dependendo da consistência do alimento, por um ato voluntário, você decide continuar mastigando ou degluti-lo.

A mastigação exige não apenas a movimentação da mandíbula, mas também os ajustes e o monitoramento da posição da língua, das bochechas e dos lábios.

Paralelamente à mastigação, a secreção salivar é produzida e liberada na cavidade oral, por regulação estritamente reflexa (salivação), através da influência parassimpática e simpática sobre os ácinos e os ductos salivares (figura 3.5). A salivação ocorre 24 horas por dia devido ao tônus parassimpático, obedecendo a um ritmo **circadiano**, porém sofrendo influências do estado emocional, da hidratação, dentre outros fatores. Mas, obviamente que o melhor estímulo para que ocorra o aumento da salivação (pode chegar a 20 vezes, em relação ao que produz em estado de repouso) é o início da alimentação.

Circadiano
Do Latim *circa* (cerca de) e *diano* (um dia).

Para que a salivação aumente, contribuem tanto estímulos internos (p. ex., a motivação para comer) quanto os estímulos externos (visão, olfação e até audição), através da estimulação do SNP. O contrário, entretanto, também é verdadeiro: fatores estressantes podem nos “tirar o apetite”, inibir, pelo menos temporariamente, a ingestão alimentar e, consequentemente, inibir a secreção salivar por ativação do SNS.

Após o alimento ter sido devidamente preparado pela mastigação e salivação, ele poderá ser deglutido. Embora o início da deglutição seja um ato voluntário, uma vez deflagrada, ela é involuntária.

Figura 3.5 - Regulação da secreção salivar. (Adaptado de POCOCK; RICHARDS, 2006, p. 656)

A fase voluntária da deglutição inicia quando todo ou parte do alimento que se encontra na boca é empurrado com a língua contra a abertura da orofaringe. Ali se encontram terminações sensitivas que serão estimuladas e que deflagrarão a fase involuntária da deglutição, ou seja, ocorrerá uma sucessão de movimentos das estruturas que compõem a faringe e o esôfago de tal maneira que o alimento tenha um único destino: o estômago.

Sequência de eventos da deglutição:

1. O palato mole é empurrado para cima, fechando a nasofaringe (impede o refluxo do alimento para a cavidade nasal);
2. As pregas palatofaríngeas se aproximam umas da outras (evita que pedaços grandes de alimento passem);
3. As pregas vocais da laringe se aproximam e a epiglote se fecha (evita a entrada de alimento para a laringe);
4. A laringe é puxada para cima e para a frente (abertura do esfíncter esofágico); e
5. Iniciam-se na faringe movimentos peristálticos que chegam ao esôfago, forçando o bolo alimentar para a sua porção superior que compõe a orofaringe e o esôfago, os quais permitirão que o alimento atinja o estômago.

Então, repare que a única possibilidade de removermos algo que deglutimos ou por engano ou porque isto não estava em condições de ser ingerido (por exemplo, uma comida deteriorada) é o vômito. Organizado no SNC (há um "centro da ânsia" e um "centro do vômito"), o vômito pode provocar lesão da mucosa e até do esmalte dentário se acontecer com frequência, pois é durante o vômito que o ácido clorídrico gástrico reflui para o esôfago, a orofaringe e até mesmo para a nasofaringe.

Você deve estar pensando: "Mas, se eu quiser, eu posso inibir a deglutição de um chiclete", por exemplo. Será que você inibe a deglutição? Na verdade você *se opõe* à deglutição, tossindo e forçando o chiclete a voltar para a sua boca. Mas, nem sempre você consegue, reparou? Isso ocorre porque, uma vez direcionado para o esfíncter esofágico superior, o alimento (ou no caso, o chiclete) terá um único destino: o estômago, após percorrer o esôfago. Então, a motilidade esofágica é, na verdade, um componente importante da deglutição.

O transporte do alimento através do esôfago em direção ao estômago ocorre devido à ocorrência de movimentos que propelem ou empurram o alimento adiante. Tais movimentos envolvem a contração da musculatura esofágica imediatamente antes do bolo alimentar, que o empurra para adiante.

Então, diferente do que possa parecer, a deglutição não depende da ação da gravidade. Esse anel de contração desloca-se de maneira semelhante a uma onda e é chamado *peristalse*. Ele ocorre graças às propriedades da musculatura esquelética (no terço superior do esôfago) e da musculatura lisa (a partir do terço médio do esôfago), e é coordenado pelos mesmos nervos cranianos responsáveis pelo controle da deglutição, embora no terço inferior do esôfago já atue também o SNE.

O movimento peristáltico observado na musculatura lisa ocorre graças à organização de duas camadas musculares, a externa (ou longitudinal) e a interna (ou circular), cujas fibras musculares formam um ângulo reto entre elas. Como a camada muscular longitudinal possui as fibras musculares dispostas na direção do comprimento do tubo digestório, sua contração acarretará no

encurtamento daquela porção do tubo. Já a contração da camada muscular circular implicará em fechamento da luz do tubo.

Combinando-se os movimentos, teremos a contração do anel da musculatura circular (ou interna) na porção oral do alimento e a contração da musculatura longitudinal (ou externa) no mesmo segmento, encurtando a víscera e empurrando o alimento adiante. Porém, repare que, eventualmente, a musculatura à frente do alimento pode estar contraída (por ex., a musculatura do esfíncter). Portanto, para que a onda peristáltica se desloque, a musculatura circular à frente do alimento deverá estar inibida e, portanto, relaxada. Essa onda de inibição da musculatura circular à frente do alimento é o que permite a abertura dos esfíncteres.

Os movimentos peristálticos observados no esôfago estão relacionados à deglutição, e geralmente uma única onda peristáltica é suficiente para conduzir o alimento desde a faringe até o estômago (onda primária). Somente se algum resto alimentar permanecer no esôfago é que poderão ser observados movimentos peristálticos secundários. Portanto, idealmente, o esôfago está sempre sem luz aparente (colabado) e vazio. A deglutição é encerrada com o relaxamento do esfíncter esofágico inferior, que permitirá o esvaziamento do conteúdo esofágico no estômago. Imediatamente após a deglutição, tanto o esfíncter esofágico superior quanto o inferior voltam ao seu tônus de repouso.

3.3.2 Estômago

Uma das funções do estômago é o armazenamento e a condução do alimento para o intestino delgado, na quantidade e no ritmo adequados para que ocorram a digestão e a absorção apropriadas dos nutrientes.

Na luz gástrica, a digestão do amido e do glicogênio, que começou na boca, continuará ocorrendo enquanto a ptialina (da secreção salivar) permanecer com pH ideal em torno de 7,0. Como existe produção de ácido clorídrico (HCl) pelo estômago, a mistura do alimento com este ácido interromperá, pelo menos temporariamente, a digestão desses carboidratos. Mas, por que o pH gástrico é ácido?

Uma das funções do pH é propiciar uma barreira química contra agentes patogênicos que eventualmente deglutimos com a saliva ou o alimento. Outra importante função do estômago é iniciar a digestão das proteínas da dieta e, para que isso ocorra, estas terão que ser **desnaturadas** para que possam ser hidrolisadas pelas proteases.

Desnaturação
Perda das ligações dissulfídicas da proteína que mantêm as conformações secundária e terciária. Pode ser provocada por tratamento com detergentes fortes, exposição a elevadas temperaturas, a níveis de pH extremos etc.

No estômago, a protease encontrada é a pepsina que, através da hidrólise das ligações peptídicas, digere parcialmente as proteínas, originando a formação de polipeptídeos e alguns aminoácidos livres. Como todas as proteases, a pepsina é secretada em forma de zimogênio (uma pró-enzima inativa chamada pepsinogênio) e somente na luz gástrica e em pH ácido (em torno de 3,0) ela se tornará ativa.

Mas, como o estômago é capaz de armazenar até 1,5 L de alimento em uma única refeição?

Durante o jejum, o estômago encontra-se vazio e contraído, graças ao tônus muscular. Somente se houver uma diminuição desse tônus é que será possível a entrada e a acomodação do alimento. Isto acontece graças ao *relaxamento receptivo*, uma inibição temporária da musculatura gástrica à frente da onda peristáltica iniciada na deglutição, permitindo a acomodação do estômago ao seu novo conteúdo. Esse relaxamento é temporário e, imediatamente após a passagem da onda peristáltica, o tônus muscular, incluindo o tônus do esfíncter esofágico inferior, é retomado.

3.4 O processamento dos nutrientes no trato gastrointestinal inferior

3.4.1 Intestino delgado

É no intestino delgado que ocorre a digestão do que ainda não foi digerido, assim como é apenas no intestino delgado que ocorre a absorção dos produtos da digestão de nutrientes da dieta. Isto se deve às adaptações morfofuncionais do epitélio absortivo, que somente são encontradas no intestino delgado (figura 3.6).

Figura 3.6 - Adaptações do intestino delgado para a absorção de nutrientes: células epiteliais especializadas e com microvilosidades, vilos, drenagem sanguínea e linfática (vasos lacteais). (Adaptado de VANDER et al., 2001, p. 556)

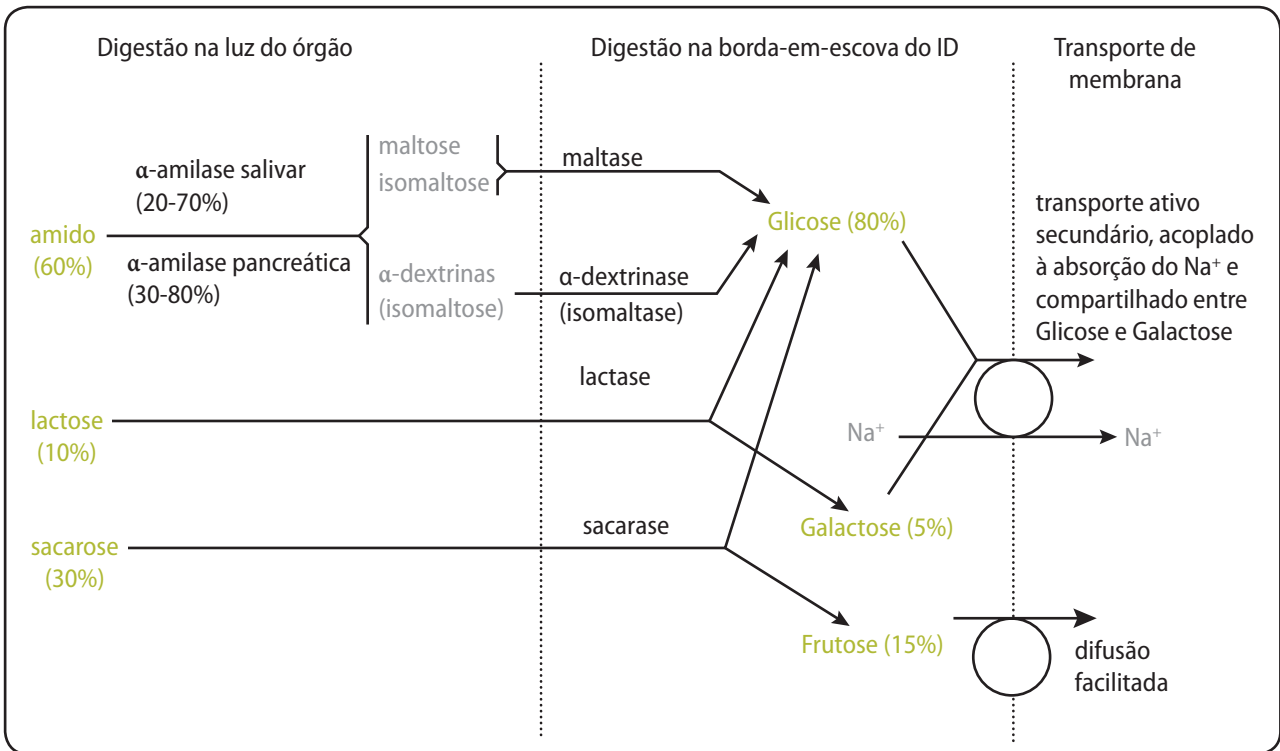
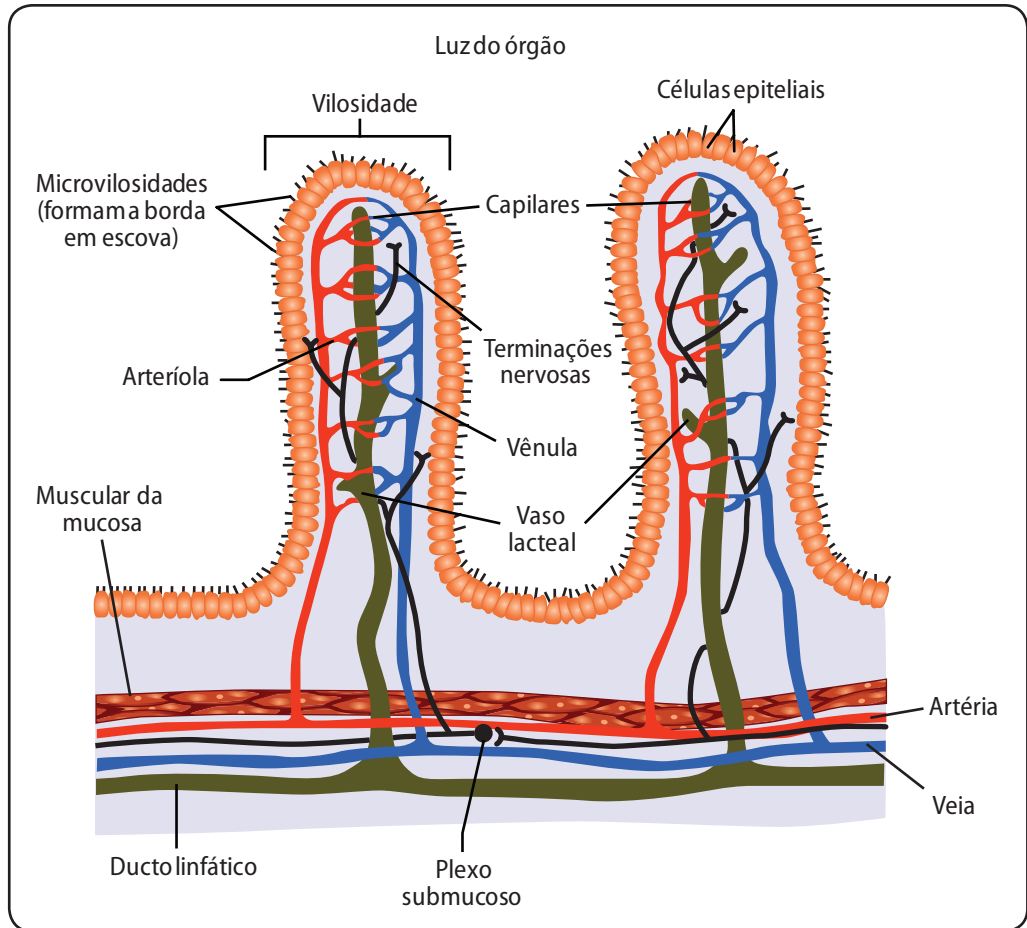



Figura 3.7 - Digestão e absorção dos principais açúcares presentes na dieta.

Digestão e absorção de carboidratos

O amido e o glicogênio restantes, que não sofreram a ação da ptialina durante a mastigação, serão digeridos no intestino delgado graças à alfa-amilase secretada pelo pâncreas durante o processo de digestão (tabela 3.3). Porém, apesar da ação da ***alfa-amilase***, os produtos originados dessa digestão não são passíveis de serem absorvidos porque não atravessam a mucosa intestinal. Portanto, será necessária hidrólise pela isomaltase, uma enzima existente na borda-em-escova formada pelas microvilosidades da membrana apical da célula absortiva, dando origem a diversas moléculas de glicose, que é o monossacarídeo a ser absorvido através de simporte com o íon sódio.

A digestão do amido pela alfa-amilase resulta em dissacarídeos (maltose), trissacarídeos (maltotriose) e oligossacarídeos (dextrinas de limite alfa).

Outro carboidrato abundante em nossa dieta é a **sacarose**, que sofrerá a digestão pela sacarase, outra enzima da borda-em-escova, dando origem aos monossacarídeos frutose e glicose.

Sacarose
Dissacarídeo extraído da cana-de-açúcar, constituído por uma molécula de glicose e uma molécula de frutose.

Lactose
Dissacarídeo presente no leite e constituído por uma molécula de glicose e uma molécula de galactose.

A frutose será absorvida por difusão facilitada, e a glicose por co-transporte com o íon sódio (figura 3.7). Outra enzima presente na mucosa intestinal é a ***lactase***, que hidrolisará a **lactose** e seus produtos, a glicose e a galactose, serão absorvidos através do mesmo co-transportador presente na borda-em-escova, acoplado à absorção do íon Sódio. Os nutrientes derivados da digestão dos carboidratos ou serão utilizados pelos enterócitos ou chegarão ao interstício e capilares por difusão facilitada, e daí serão distribuídos aos tecidos de todo o organismo.

A intolerância à lactose, devida à ausência da ***lactase*** *em adultos, acarreta diminuição de absorção de água e eletrólitos e, consequentemente, provoca diarreia osmótica.*

Componentes da secreção pancreática	Local de secreção e ações fisiológicas
Água e eletrólitos (Na^+, Cl^-, HCO_3^-, Ca^{++}, K^+, dentre outros)	Secretados pelos ácinos e ductos. Solubilização do quimo e tamponamento do HCl em água, NaCl e CO_2.
Alfa-amilase	Secretada pelos ácinos. Enzima que hidrolisa o amido e o glicogênio em polímeros menores, tais como a maltose, a maltotriose e as dextrinas.
Pró-proteases	Secretadas pelos ácinos. Zimogênios (ou precursores enzimáticos) que precisam ser ativados pela enteropeptidase da mucosa intestinal para, então, promoverem a digestão dos polipeptídeos e dar origem a oligopeptídeos e aminoácidos livres.
Lípase	Secretada pelos ácinos. Enzima que digere os triglicerídeos originando ácidos graxos livres e monoacilglicerois.

Tabela 3.3 - Principais componentes da secreção pancreática e suas ações fisiológicas.

Digestão e absorção de proteínas

Após sofrerem a ação da pepsina gástrica, a maioria das proteínas da dieta chega ao intestino delgado sob a forma de polipeptídeos juntamente com alguns aminoácidos livres. Estes são absorvidos por transportadores especializados, presentes na *borda-em-escova* intestinal; porém, os polipeptídeos terão que ser hidrolisados a partículas menores (aminoácidos livres e oligopeptídeos).

Nessa digestão são fundamentais as ***proteases pancreáticas*** e as dipeptidases presentes na mucosa intestinal. Finalmente, os produtos da digestão proteica (oligopeptídeos e aminoácidos) são absorvidos por transportadores específicos, existentes na mucosa intestinal (figura 3.8). Semelhante aos carboidratos, os nutrientes derivados da digestão das proteínas ou serão utilizados pelos enterócitos, ou chegarão ao interstício e capilares por difusão facilitada, e daí serão distribuídos aos tecidos de todo o organismo.

As proteases pancreáticas são secretadas na forma de zimogênio e apenas na luz do intestino delgado é que sofrem ativação, graças à presença da enteropeptidase intestinal.

Hidrólise enzimática
Quebra da ligação entre as unidades de um polímero (por exemplo, o glicogênio) realizada por uma enzima específica, a qual utiliza moléculas de água (*hidro* = água, *lise* = quebra). É o processo inverso da "condensação", que é a formação de novas substâncias com a perda de molécula de água.

Digestão e absorção de lipídeos

Os principais lipídeos presentes na dieta são os triacilglicerois (TAG), constituídos por glicerol e 3 ácidos graxos (AG). Os TAG, cujos ácidos graxos são de cadeia curta, poderão ser absorvidos da maneira como se encontram, porém, geralmente, os TAG de nossa dieta são constituídos por AG de cadeias longas, e deverão sofrer **hidrólise enzimática** para que seus produtos possam ser absorvidos.

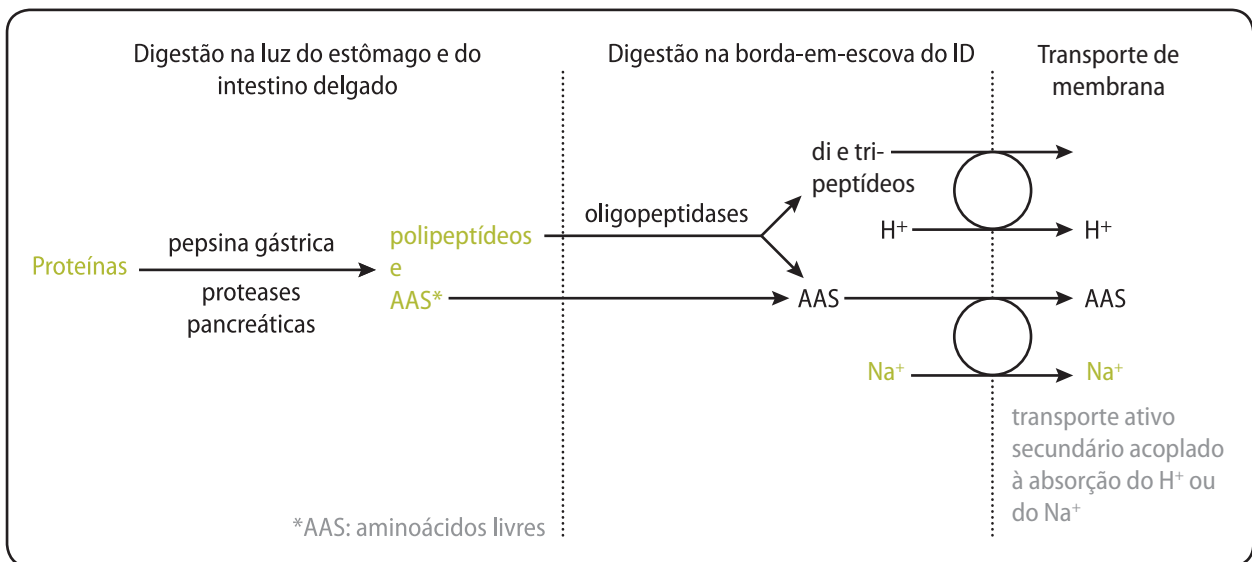



Figura 3.8 - Digestão e absorção das proteínas.

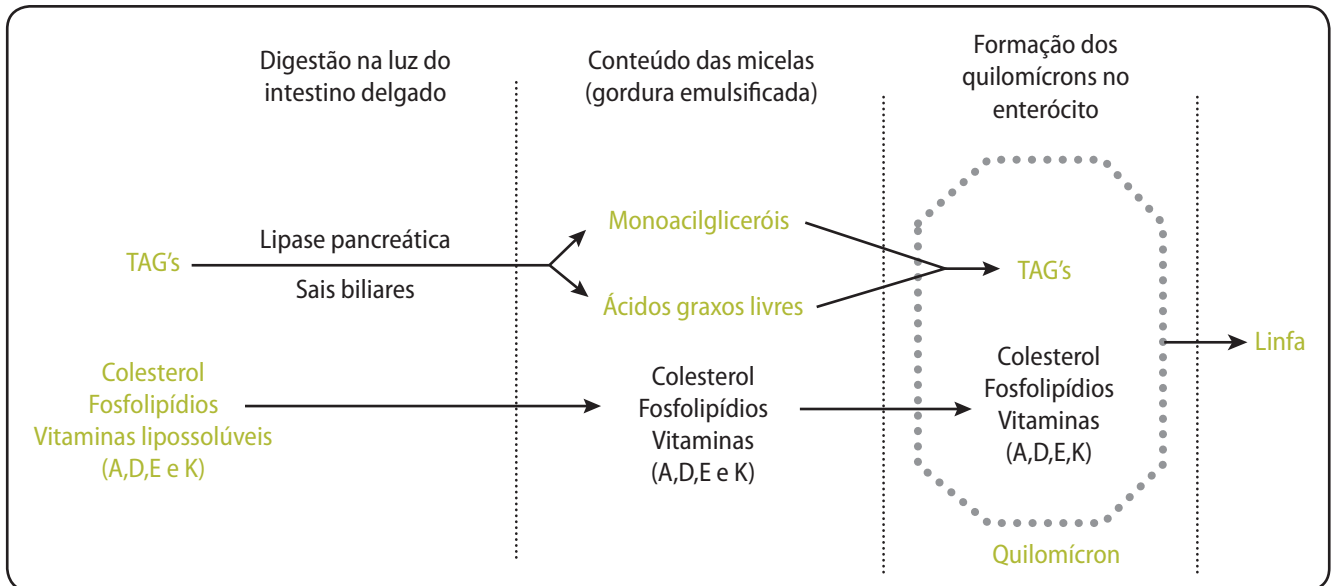



Figura 3.9 - Digestão e absorção dos lipídeos da dieta.

Mais uma vez, a secreção pancreática mostra-se fundamental devido à presença da lipase pancreática, a enzima mais importante para a digestão de TAG no ser humano adulto.

Porém, a gordura da dieta deverá sofrer ***emulsificação*** para que a superfície de contato com a lipase pancreática seja aumentada. Essa função será exercida pelos sais biliares existentes na bile produzida pelo fígado e armazenada temporariamente na vesícula biliar. Os nutrientes derivados da digestão dos lipídeos serão difundidos para os enterócitos. Estes formarão os quilomícrons, os quais são lipoproteínas que, após sua exocitose pela membrana basolateral, difundirão para os capilares linfáticos (lacteais) e serão drenados para o ducto torácico (figura 3.9).

A emulsificação é um processo que permite a solubilização da gordura em meio aquoso. Os sais biliares são anfipáticos (possuem uma porção polar e uma porção apolar) e por isso têm essa função de detergente.

É também no intestino delgado que a água, sais minerais e vitaminas são absorvidos. Como é possível observar na figura 3.10, cerca de 8,5 L de água e eletrólitos provenientes da ingestão e da secreção do TGI são reabsorvidos por dia no intestino delgado. Apenas cerca de 0,5 L é reabsorvido no intestino grosso e outro 0,5 L excretado na massa fecal.

3.4.2 Regulação da secreção pancreática e biliar

Diante da chegada ao intestino delgado do bolo alimentar parcialmente digerido, o SNE estimula a mucosa do intestino delgado

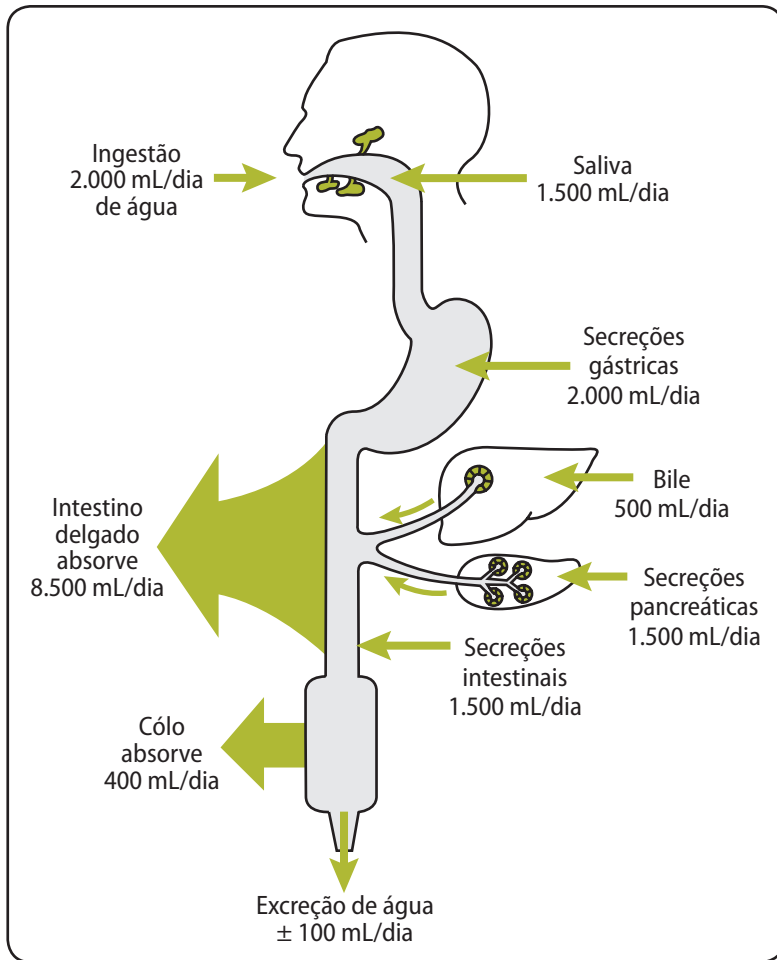



Figura 3.10 - Volumes médios ingeridos, secretados, absorvidos (reabsorvidos) e excretados pelo Sistema Digestório em 24 horas. (Adaptado de BERNE et al., 2004, p. 845)

a secretar os hormônios secretina e colecistoquinina. Esses hormônios, através da circulação sanguínea, chegam ao pâncreas e estimulam a secreção dos ductos (secreção hidro-eletrolítica rica em bicarbonato de sódio) e a secreção dos ácinos (secreção serosa rica em enzimas), respectivamente.

A secreção biliar depende da presença da colecistoquinina, que estimula a contração da vesícula biliar e o consequente esvaziamento de seu conteúdo, a bile, secretada pelo fígado e aí armazenada nos períodos de jejum. Assim, à medida que a gordura chega ao intestino delgado, esta é emulsificada pelos sais biliares contidos na bile e sofre a ação da lipase secretada pelo pâncreas. Outro importante papel da secreção pancreática é a neutralização do ácido clorídrico vindo do estômago e presente no quimo, que chega ao duodeno. Essa neutralização ocorre graças ao bicarbonato de sódio, que reage com o ácido clorídrico e resulta em formação de NaCl, água e CO_2, prontamente reabsorvidos pela mucosa intestinal.

3.4.3 Intestino grosso

Após a digestão e absorção de nutrientes, água, eletrólitos e vitaminas no intestino delgado, os resíduos alimentares, quer dizer, as substâncias que não foram passíveis de serem absorvidas, são transferidas pelo íleo ao ceco, no intestino grosso, e ali armazenados.

Durante esse armazenamento, cerca de 0,5 L de água são reabsorvidos, e são secretados muco e bicarbonato. A partir de movimentos de

mistura (haustrações) e peristálticos (movimentos de massa), o muco e o bicarbonato serão misturados aos restos alimentares, tornando a massa pastosa e facilitando sua eliminação através da defecação.

A defecação ocorre periodicamente, variando em frequência e volume, geralmente de acordo com o tipo de alimentação e ingestão de água. Geralmente, o desejo de defecar surge com o preenchimento do reto com parte da massa fecal após a ocorrência de movimentos peristálticos poderosos, que podem deslocar parte do conteúdo do ceco até o colo sigmoide. Caso a defecação naquele momento não seja conveniente, o desejo de defecar pode ser postergado, mas isto dependerá do volume e da consistência da massa fecal.

A deficiência na digestão e, consequentemente, na absorção de nutrientes (por deficiência enzimática ou biliar) promoverá uma oferta de massa fecal em grande volume ao ceco o que pode promover a fermentação bacteriana e, consequentemente, a irritação da mucosa e a ocorrência de movimentos peristálticos em maior frequência que o esperado, causando assim a diarreia.

Resumo

A partir da leitura deste Capítulo, você deverá ter sido capaz de entender que a dieta omnívora de humanos, derivada de diferentes fontes de substratos energéticos, exige o processamento adequado para que se torne absorvível e, portanto, aproveitada. Para tanto, você deverá ser capaz de descrever genericamente e diferenciar as principais funções do Sistema Digestório (SD), que são a motilidade, a secreção, a digestão e a absorção, descrever e relacionar os diferentes tipos de regulação (neurócrina, endócrina e parácrina) às funções do SD. Também deverá descrever adequadamente e entender quais são as funções da boca, da orofaringe e do esôfago, importantes na ingestão e no processamento inicial do alimento ingerido.

Você deverá ser capaz de descrever os principais fenômenos motores e secretores observados no estômago, relacionando-os não apenas às suas funções digestivas mas também àquelas que determinam o ritmo da digestão e absorção nos demais segmentos do SD. Deverá ainda ter conhecimento das principais características do Intestino Delgado (ID) e relacioná-las à função essencial desse órgão: sítio da digestão final dos nutrientes ingeridos na dieta. Além disso, observar porque o ID é o órgão responsável pela absorção do produto final desta digestão, assim como da água e sais minerais. Finalmente, descrever as funções motoras do Intestino Grosso e os mecanismos envolvidos na excreção das substâncias que não foram digeridas e absorvidas no SD.

Referências

Livros-textos

COSTANZO, Linda S. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

LEVY, Matthew N.; KOPPEN, Bruce M.; STANTON, Bruce A. **Fundamentos de Fisiologia**: Berne & Levy. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

Livros-textos complementares

AIRES, M.M. Fisiologia, 4. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2012.

HALL, J.E. Guyton & Hall: Tratado de Fisiologia Médica, 12. ed. Rio de Janeiro, Ed. Elsevier, 2011.

KOEPPEN, B.M. & STANTON, B.A. Berne & Levy: Fisiologia, 6. ed. Rio de Janeiro, Ed. Elsevier, 2009.

Bibliografia citada

GERSHON, M. D. **The enteric nervous system**: a second brain. Hosp Pract (Minneap), Minneapolis, v. 34, n. 7, p.31-32, 1999.

KIERNAN, J. A. **Barr´s The Human Nervous System**: an Anatomical Viewpoint. 7. ed. Baltimore, USA: Lippincott, Willians & Wilkins, 1998.

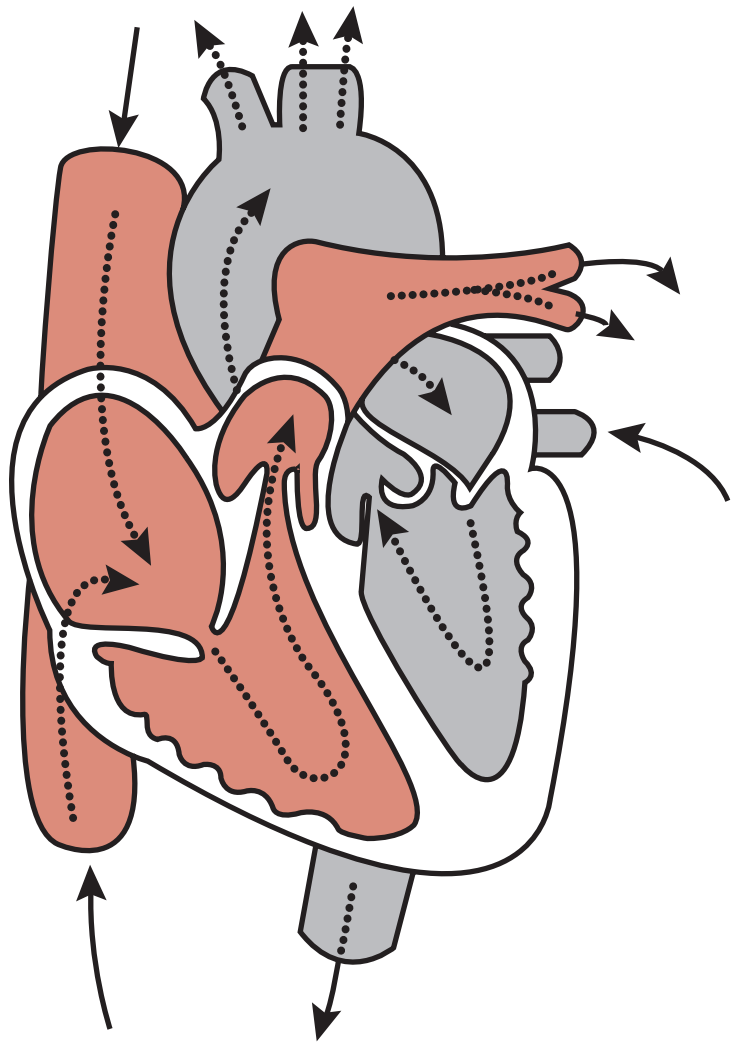
MICHAEL, M., 2000. Utah University. URL: http://library.med.utah.edu/physio/5200GI_lectures/motility.swf, Último acesso em 09/04/2009.

POCOCK, G.; RICHARDS, C. D. **Human Physiology**. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2006.

VANDER, A. J. et al. **Human Physiology**: The mechanism of body functions. 8. ed. New York: McGraw-Hill, 2001.

Outros recursos (multimídia e *on-line*)

CUMMINGS, Benjamin (Publisher). **InterActive Physiology:** Digestive System. U.S.A: A.D.A.M. Pearson Higher Education, on-line, gratuitamente: <http://www.interactivephysiology.com/login/digestdemo/systems/systems/digestive/index.html> ou <http://bk.psu.edu/clt/bisc4/ipweb/home/ >. Último acesso em: 16 abr. 2014.

PINTO, Cristina Maria Henrique. **Fisiologia Humana:** Recursos Didáticos on-line. Disponível em: < http://www.cristina.prof.ufsc.br/sites_didaticos.htm >. Acesso em: 20 set 2008.

Sistema Cardiovascular

Neste capítulo você vai estudar como o Sistema Cardiovascular colabora para a homeostasia, gerando condições adequadas para o estabelecimento de fluxo sanguíneo na circulação. Teremos uma visão geral do Sistema Cardiovascular, com ênfase na constituição do coração e do Sistema Circulatório, e no sentido que o sangue percorre dentro do Sistema Cardiovascular. Estudaremos também o automatismo cardíaco e sua importância para o sincronismo entre o período de enchimento do coração com sangue e o período de ejeção de sangue pelo coração, bem como a importância do débito cardíaco. Em seguida, estudaremos o Sistema Circulatório e os fatores que determinam o nível de pressão arterial, os quais são regulados pelo Sistema Nervoso Autônomo (SNA), bem como os mecanismos de controle corporal para a manutenção, a curto e a longo prazo, da pressão arterial em níveis normais.

Moacir Serralvo Faria

4.1 Visão geral do sistema cardiovascular

O caminho que o sangue percorre começa em seu bombeamento pelo coração, passando pelo Sistema Circulatório (ou seja, os vasos sanguíneos) e termina com o seu retorno ao coração, para que possa ser novamente bombeado.

Como você aprendeu no Capítulo 1, item 1.1, para que cada célula do corpo humano se mantenha viva é preciso que o meio onde ela esteja inserida (ou seja, o meio interno) tenha uma oferta de nutrientes adequada e que, ao mesmo tempo, os restos de metabolismo produzidos por essas células sejam constantemente retirados do meio interno.

O Sistema Cardiovascular colabora na manutenção da homeostasia, porque garante a movimentação constante do sangue dentro dos vasos sanguíneos. Considere que somente através da movimentação do sangue dentro dos vasos sanguíneos é que os nutrientes, oriundos dos alimentos, e o oxigênio, obtido através da respiração, serão transportados a todas as células do corpo humano.

4.1.1 O coração: átrios e ventrículos

Observe na figura 4.1 que o coração é constituído de 2 átrios (um direito, AD, e um esquerdo, AE) e dois ventrículos (um direito, VD, e um esquerdo, VE). Tanto os átrios quanto os ventrículos são câmaras formadas de músculo cardíaco, capazes de bombear sangue quando contraem, e de receber sangue quando relaxam. Veja então que podemos dividir o coração, apenas sob um ponto de vista funcional, em um coração direito e um coração esquerdo.

E qual seria a importância em dividir o coração em direito e esquerdo? A importância reside no fato de possuirmos um Sistema

Circulatório também dividido em dois: a circulação pulmonar e a circulação sistêmica. Observe com atenção, na figura 4.1, que a circulação pulmonar origina-se na artéria pulmonar (conectada ao VD) e termina nas veias pulmonares (conectadas ao AE), enquanto a circulação sistêmica origina-se na artéria aorta (acoplada ao VE) e termina nas veias cavas (acopladas ao AD). Observe também, na mesma figura, que cada lado do coração recebe sangue de circulações diferentes e bombeia sangue para circulações diferentes.

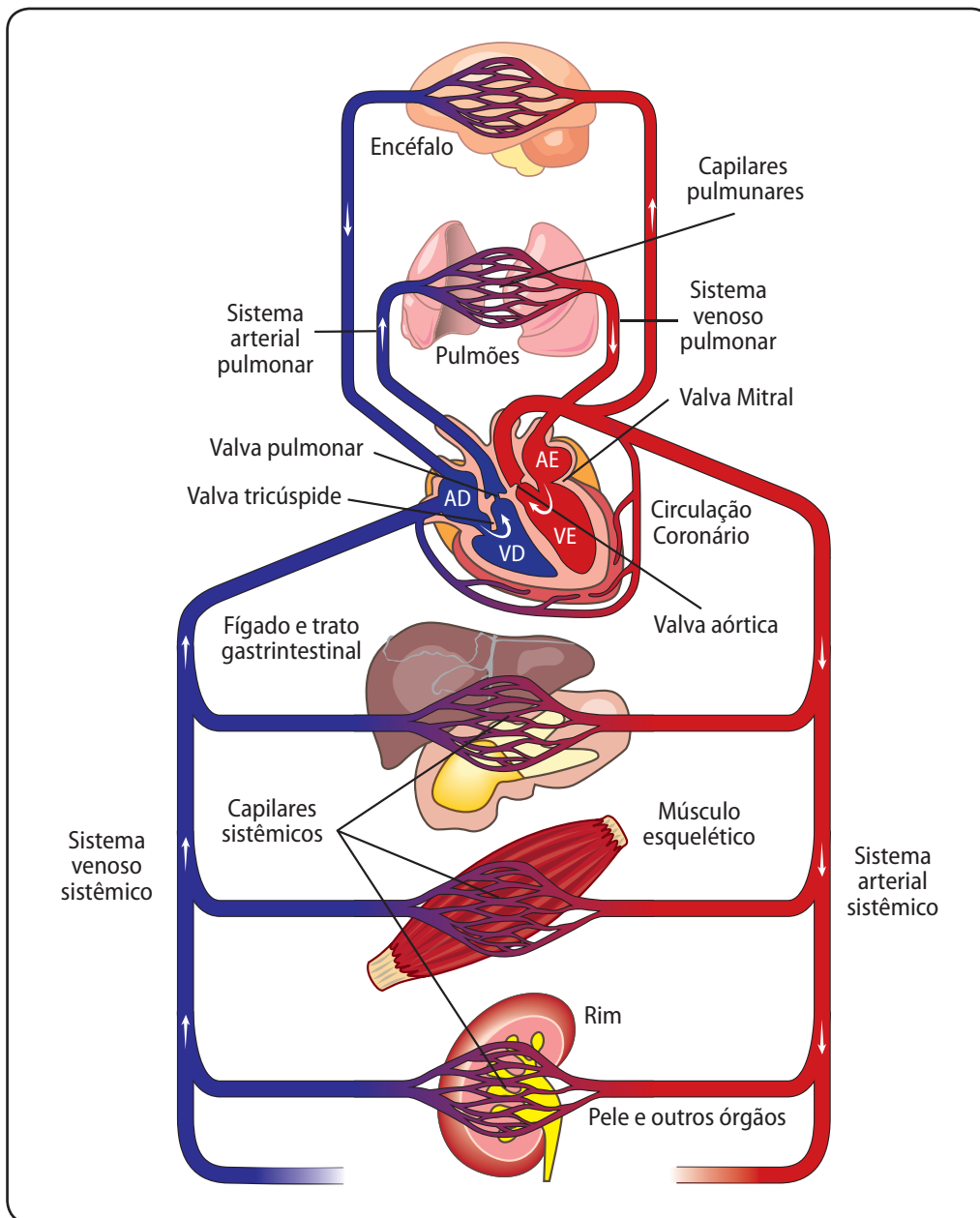



Figura 4.1 - Visão geral do Sistema Cardiovascular. (Adaptado de HANSEN; KOEPPEN, 2003)

Observe que o AD recebe sangue da circulação sistêmica pelas veias cavas, enquanto o VD bombeia sangue para a circulação pulmonar através da artéria pulmonar, o que garante que o sangue circule pelos pulmões. Por outro lado, o AE recebe sangue pelas veias pulmonares da circulação pulmonar, enquanto o VE bombeia sangue para a circulação sistêmica através da artéria aorta, o que permite que o sangue circule pelo restante do corpo humano.

Assim, como você pode ver, o lado esquerdo do coração fornece sangue ao lado direito pela circulação sistêmica e, ao mesmo tempo, o lado direito fornece sangue ao lado esquerdo pela circulação pulmonar.

4.1.2 As valvas cardíacas e o sentido da circulação do sangue

As valvas cardíacas garantem que o sangue circule sempre no mesmo sentido. Observe na figura 4.2 que, entre o AE e o VE, existe a valva mitral e, entre o AD e o VD, existe a valva tricúspide. O conjunto dessas duas valvas é chamado de valvas atrioventriculares. Observe também que existe a valva aórtica, na artéria aorta, e a valva pulmonar, na artéria pulmonar. Esse segundo conjunto de valvas é denominado de valvas semilunares. As valvas atrioventriculares e semilunares são importantíssimas para o funcionamento do coração. E por quê? Bem, no caso das valvas atrioventriculares, quando os ventrículos contraem, elas se fecham abruptamente, impedindo que o sangue retorne dos ventrículos para os átrios.

Por outro lado, as valvas semilunares se fecham abruptamente quando os respectivos ventrículos relaxam, impedindo que o sangue retorne da artéria aorta e da artéria pulmonar para os respectivos ventrículos. As valvas atrioventriculares se fecham abruptamente durante a contração dos ventrículos, enquanto as valvas semilunares se fecham abruptamente durante o relaxamento dos ventrículos. Portanto, sempre que o sangue tende a retornar há um conjunto de valvas se fechando e impedindo o seu retorno. Assim, graças a esse conjunto de valvas, o sangue será sempre bombeado em uma mesma direção, sem refluir.

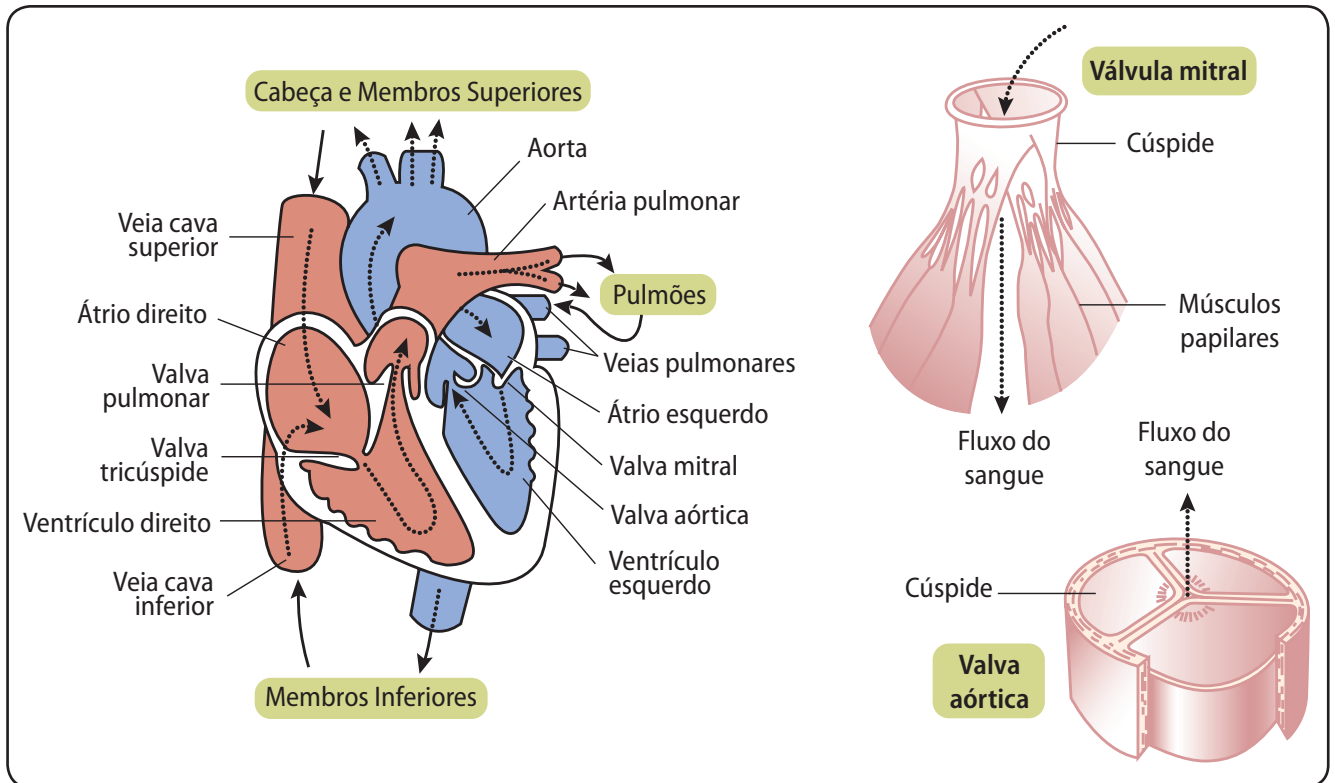



Figura 4.2 - As valvas cardíacas. (Adaptado de GUYTON; HALL, 2006)

As valvas cardíacas geram sons (chamados de bulhas cardíacas) quando se fecham abruptamente, os quais se propagam até a superfície da caixa torácica, onde podem ser audíveis através do uso de um estetoscópio.

Quando o médico coloca um estetoscópio sobre locais específicos do seu tórax (figura 4.3), ele ouve uma sequência de sons, descrita como "*lub, dub, lub, dub...*". O "lub" equivale ao som gerado pelo fechamento das valvas atrioventriculares no início da contração ventricular (é conhecido como primeira bulha cardíaca), enquanto que o "dub" é gerado pelo fechamento das valvas semilunares, no início do relaxamento ventricular (é conhecido como segunda bulha cardíaca).

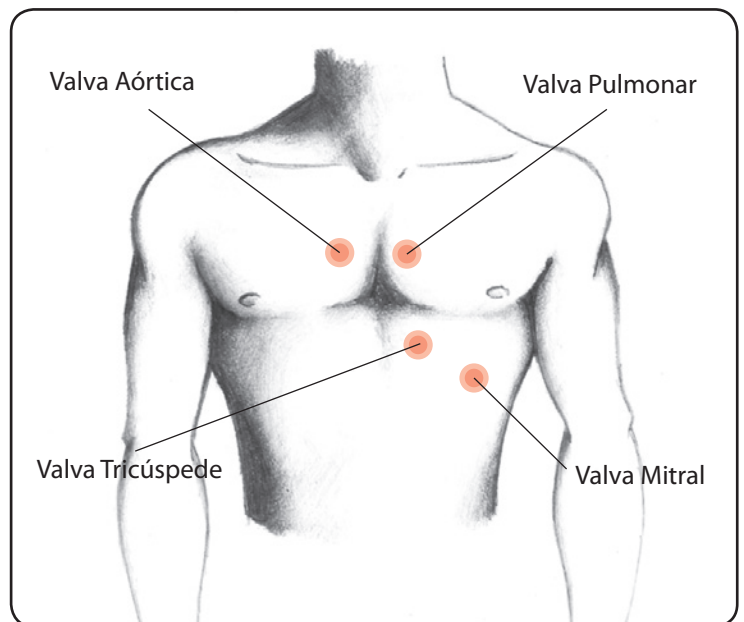



Figura 4.3 - Os locais de detecção do fechamento das valvas cardíacas.

Ouvindo o som gerado pela primeira e pela segunda bulha cardíaca, o médico pode avaliar como está o funcionamento das valvas cardíacas. Valvas cardíacas com defeito geram sons (ou bulhas) anormais, conhecidos como sopros cardíacos. Sopros cardíacos são indicativos de que o sangue não está sendo adequadamente bombeado pelo coração no mesmo sentido, ou seja, está havendo refluxo de sangue em alguma valva.

Ficaram claras para você a composição do coração e as duas circulações? Você compreendeu o sentido que o sangue percorre ao longo do Sistema Cardiovascular? Entendeu o papel das valvas cardíacas em garantir o fluxo de sangue sempre no mesmo sentido? Caso esteja com dificuldade, releia o texto vagarosamente e vá acompanhando passo a passo pela figura 4.1. Você também pode desenhar o Sistema Cardiovascular e representar o sentido que o sangue é bombeado, começando, por exemplo, pelo VE. Também é importante que você compreenda a interdependência entre o coração esquerdo e o coração direito, pois o coração esquerdo só pode bombear o volume de sangue que recebe do coração direito, enquanto que o coração direito só pode bombear o volume de sangue que recebe do coração esquerdo. Utilize a figura 4.1 para exercitar esse raciocínio, até que ele esteja bem fixado.

4.1.3 O fluxo artério-venoso

Tanto a circulação pulmonar quanto a circulação sistêmica é constituída de vasos sanguíneos, que são divididos em arteriais e venosos. O sangue é sempre bombeado pelo coração em direção aos ***vasos sanguíneos arteriais***, retornando ao coração sempre pelos ***vasos sanguíneos venosos***. Portanto, observe na figura 4.1 que tanto a circulação pulmonar quanto a circulação sistêmica é constituída de um Sistema Arterial e um Sistema Venoso. Separando o Sistema Arterial e o Sistema Venoso existe uma região de transição, formada pelos capilares pulmonares (no caso da circulação pulmonar) e os capilares teciduais (no caso da circulação sistêmica).

O conjunto desses vasos formam o Sistema Arterial.

No conjunto, esses vasos formam o Sistema Venoso.

Os capilares são considerados estruturas nobres da circulação. E por quê? Porque no caso da circulação sistêmica é nos capilares que os nutrientes deixam o sangue em direção aos tecidos para dar suporte à sobrevivência das células, ao mesmo tempo em que os restos do metabolismo (que são tóxicos às células) deixam os tecidos em direção ao sangue, sendo posteriormente excretados quando o sangue passa pelos rins. No caso da circulação pulmonar, é nos capilares que o oxigênio (O_2) entra no sangue pelos pulmões, enquanto o CO_2 produzido pelas células do organismo deixa o sangue em direção aos pulmões, onde é eliminado pela respiração.

Para que ocorra fluxo sanguíneo dentro do Sistema Circulatório, o sangue deve ser ejetado pelo VE dentro da artéria aorta, passar pelos capilares teciduais e retornar ao AD pelas veias cavas. Em seguida, o sangue deve ser ejetado pelo VD dentro da artéria pulmonar, passar pelos capilares pulmonares, e retornar ao AE pelas veias pulmonares. Como você pode perceber, o fluxo sanguíneo se dá sempre do Sistema Arterial para o Sistema Venoso (isso é chamado de fluxo artério-venoso), seja na circulação pulmonar ou na circulação sistêmica. E qual seria a importância do fluxo artério-venoso?

Bem, vamos considerar a circulação sistêmica como exemplo: O sangue que está sendo bombeado pelo VE no Sistema Arterial está rico em O_2 e pobre em CO_2. E por quê? Porque, antes de chegar ao VE, o sangue passou pelos capilares da circulação pulmonar, onde o O_2 contido no ar dos pulmões foi captado pelo sangue e, ao mesmo tempo, o CO_2 contido no sangue foi eliminado para o ar contido nos pulmões (esse processo é chamado de troca gasosa).

Quando o sangue rico em O_2 e pobre em CO_2 passar pelos capilares teciduais, boa parte do seu O_2 acabará sendo removida e utilizada pelos tecidos, ao mesmo tempo em que boa parte do CO_2 produzido pelos tecidos será removida para o sangue. A partir daí, o sangue que retorna ao AD pelo Sistema Venoso da circulação sistêmica é pobre em O_2 e rico em CO_2, até que seja bombeado pelo VD em direção aos pulmões para nova troca gasosa, retornando ao AE pelo Sistema Venoso da circulação pulmonar.

Nesse momento esse sangue, novamente rico em O_2 e pobre em CO_2, será novamente bombeado pelo coração esquerdo dentro da circulação sistêmica, e um novo ciclo se iniciará. Caro(a) aluno(a), é muito importante que ao final desta Seção você tenha entendido e fixado o sentido do fluxo sanguíneo, os locais de início e término das duas circulações, bem como a importância dos capilares pulmonares e teciduais.

Caso esteja com dificuldade, releia o texto novamente e utilize a figura 4.1 como apoio. Troque idéias com seus colegas. Aprender com os colegas é mais gostoso que aprender sozinho(a)!

4.2 O automatismo do coração e o ciclo cardíaco

Nesta seção vamos estudar a capacidade do coração de gerar espontaneamente um estímulo elétrico, ou seja, um potencial de ação. Essa propriedade cardíaca é chamada de automatismo.

E qual seria a importância de estudarmos o automatismo cardíaco? Lembre-se que na Seção anterior você aprendeu que o coração é formado por câmaras musculares, as quais, quando contraem, bombeiam o sangue contido em seu interior. Pois bem, para que o músculo cardíaco funcione como uma bomba, é fundamental que um potencial de ação seja gerado no átrio direito e se propague pelo músculo atrial, causando despolarização e, consequentemente, contração atrial. Também é muito importante que o potencial de ação seja conduzido até o músculo ventricular, para poder gerar despolarização e contração ventricular. Por outro lado, para que átrios e ventrículos relaxem, é fundamental que sejam repolarizados. Portanto, uma sequência correta de despolarização e repolarização do músculo cardíaco determina uma sequência correta de contração e relaxamento do coração entre um batimento e o outro, o que nós chamamos de ciclo cardíaco.

4.2.1 O automatismo cardíaco

O termo automatismo significa que o coração pode gerar espontaneamente, automaticamente, o seu próprio potencial de ação, mesmo quando é retirado do corpo humano, pelo menos por certo tempo. Portanto, não há a necessidade de estímulos neurais ou hormonais para o estabelecimento dos batimentos cardíacos. O coração possui sistemas especializados na geração e na condução do potencial de ação.

Esses sistemas são constituídos de células musculares que, ao longo da evolução, perderam a capacidade de contrair, mas em compensação ganharam a capacidade de gerar potenciais de ação e conduzi-los pelo coração.

Observe na figura 4.4 o sistema de geração e condução do potencial de ação cardíaco. Note que agora nós estamos olhando o coração de uma forma diferente daquela utilizada na Seção anterior. Deixamos um pouco de lado aquela visão do coração como bomba e passamos a olhá-lo agora como uma grande massa muscular dividida em um sincício atrial e um sincício ventricular, separados por um anel fibroso, que funciona como uma fita isolante, isolando eletricamente os átrios dos ventrículos.

As células do músculo cardíaco formam um sincício porque possuem junções entre si que permitem o contato do citoplasma de uma célula com o de outra. Tais junções garantem a propagação homogênea, e com muita facilidade, do potencial de ação por todo músculo cardíaco, o que gera uma contração sincronizada e mais efetiva.

Observe, na figura 4.4, os três locais capazes de gerar um potencial de ação no coração, sendo por isso chamados de marcapassos cardíacos: O Nodo Sinoatrial (NSA) e o Nodo Atrioventricular (NAV), localizados no átrio direito, e as Fibras de Purkinje (FP), localizadas nos ventrículos. Embora essas três regiões sejam capazes de gerar potenciais de ação e, consequentemente, levar a batimentos cardíacos, existe uma hierarquia entre elas, e aquela com maior automatismo será considerada o marcapasso dominante no coração. O NSA é o marcapasso dominante em relação aos demais porque possui um automatismo capaz de gerar de 70 a 80 potenciais de ação a cada minuto. Se você considerar que cada potencial de ação gerado pelo NSA gerará um batimento cardíaco, então o

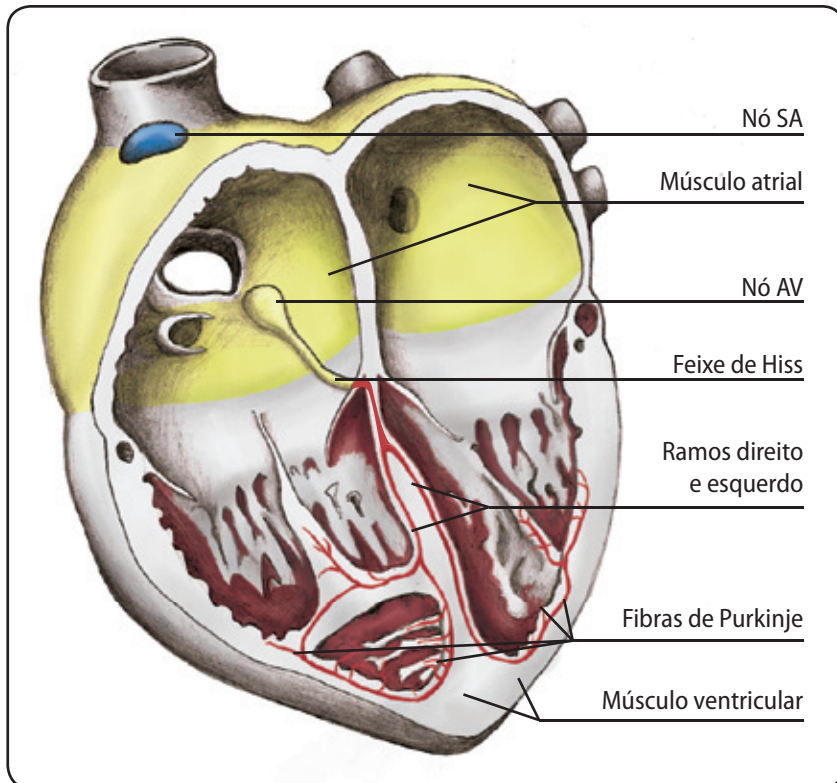



Figura 4.4 - O sistema de geração e condução dos potenciais de ação cardíacos. (Adaptado de HANSEN; KOEPPEN, 2003)

NSA é capaz de gerar uma frequência cardíaca de 70 a 80 batimentos por minuto. E de fato essa é a frequência cardíaca de um indivíduo adulto em repouso!

Já o NAV exibe um automatismo de 40 a 60 potenciais de ação por minuto, enquanto que as FP exibem um automatismo de 15 a 40 potenciais de ação por minuto. Portanto, o NSA possui automatismo maior em relação ao NAV e às FP, sendo considerado o marcapasso dominante no coração. O NAV dá origem a um conjunto de fibras especializadas em condução de impulso, que atravessam o anel fibroso e dão origem ao feixe de Hiss, outro tecido especializado em condução e que termina nas FP, já em contato com o músculo ventricular.

O NAV e as FP são denominados de marcapassos subsidiários e não expressam o seu automatismo, a não ser que algum quadro patológico instale-se no coração, como no caso de arritmias cardíacas.

Quando um potencial de ação é gerado pelo NSA, ele se propaga pelo sincício atrial levando à despolarização atrial (figura 4.5, em A). Em seguida, o potencial de ação se propaga pelo NAV, onde sofre uma lentificação na sua propagação. Isso ocorre porque o NAV possui uma velocidade de condução bem menor em relação à velocidade de condução do potencial de ação no sincício atrial, no feixe de Hiss e nas FP.

Qual a importância, do ponto de vista prático, dessa lentificação na passagem do potencial de ação dos átrios para os ventrículos? A importância é a de que, quando os átrios se contraem, os ventrículos ainda estão relaxados porque que o potencial de ação ainda não passou do sincício atrial para o sincício ventricular. Portanto, a contração atrial coincide com o ventrículo relaxado. Quando o impulso cardíaco atinge o feixe de Hiss ele se propaga a uma

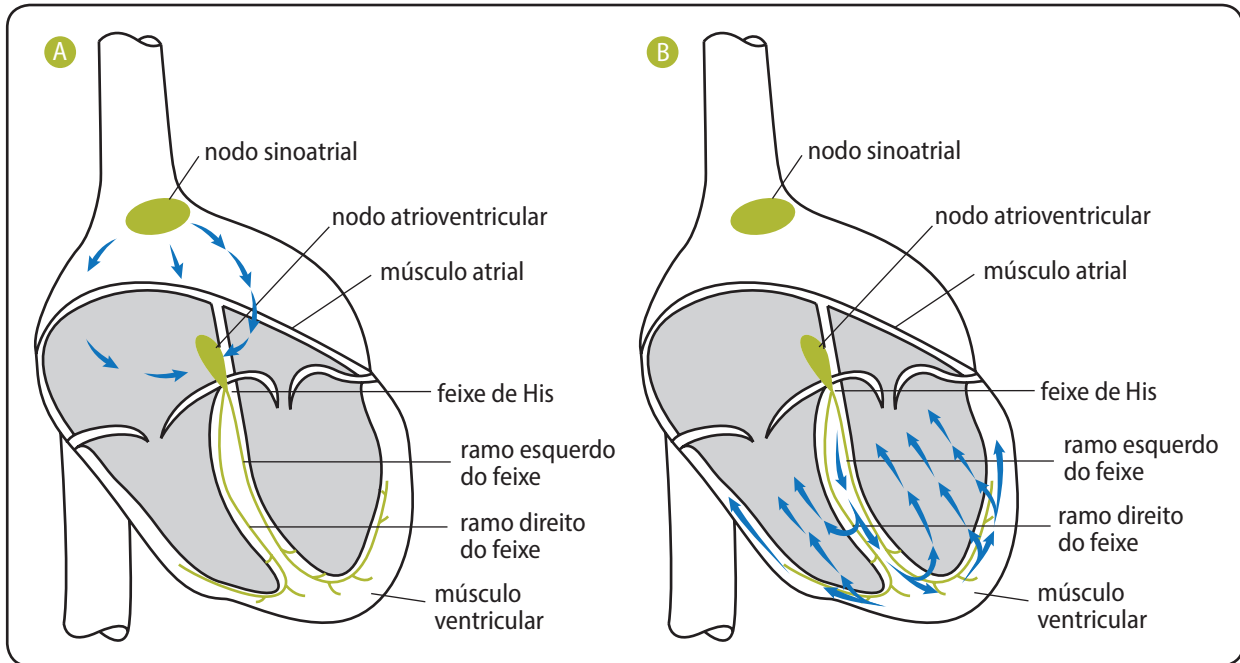



Figura 4.5 - A geração e o sentido de condução do potencial de ação cardíaco. (Adaptado de MOHRMAN; HELLER, 2007)

velocidade muito alta, passando pelas FP e alcançando o sincício ventricular, que se despolariza e se contrai (Figura 4.5, em B).

Nesse momento, os átrios já entraram em repolarização, o que leva ao relaxamento atrial. Repare que novamente temos uma coincidência entre átrios e ventrículos, só que agora diferente, ou seja, os átrios estão relaxados enquanto os ventrículos estão contraídos. Os átrios e os ventrículos nunca estão relaxados ou contraídos ao mesmo tempo. Assim, sempre que um estiver relaxado, o outro estará contraído, e vice-versa.

O Sistema Nervoso Autônomo (SNA) altera de forma significativa o automatismo cardíaco, e isso depende se o indivíduo está sob algum estado emocional muito forte ou se está fazendo alguma atividade física (por exemplo, correndo). Nesses exemplos (exercício físico e emoções), o automatismo aumenta porque o Sistema Nervoso Simpático (SNS) é ativado, liberando noradrenalina no coração e adrenalina na corrente sanguínea, o que faz com que o NSA gere agora não mais de 70 a 80 batimentos por minuto, mas 90, 100, 150 e até 200 batimentos por minuto.

Essa condição de elevada frequência cardíaca, que decorre de um elevado automatismo, é denominada taquicardia. Por outro

lado, quando o automatismo diminui, ocorre redução na frequência cardíaca, que é denominada bradicardia. A redução do automatismo ocorre quando o Sistema Nervoso Parassimpático (SNP) é ativado, liberando acetilcolina no coração (Figura 4.6).

> Você poderá compreender melhor os efeitos do SNA sobre o coração ao fazer uma analogia entre a frequência cardíaca e a velocidade de um automóvel, onde o SNS seria análogo ao acelerador e o SNP seria análogo ao freio do automóvel.

Mas, porque a despolarização do músculo cardíaco induz a sua contração? Bem, quando uma célula muscular cardíaca é despolarizada pelo potencial de ação, ocorre um aumento na concentração de íons cálcio no seu citoplasma. Quando a célula muscular

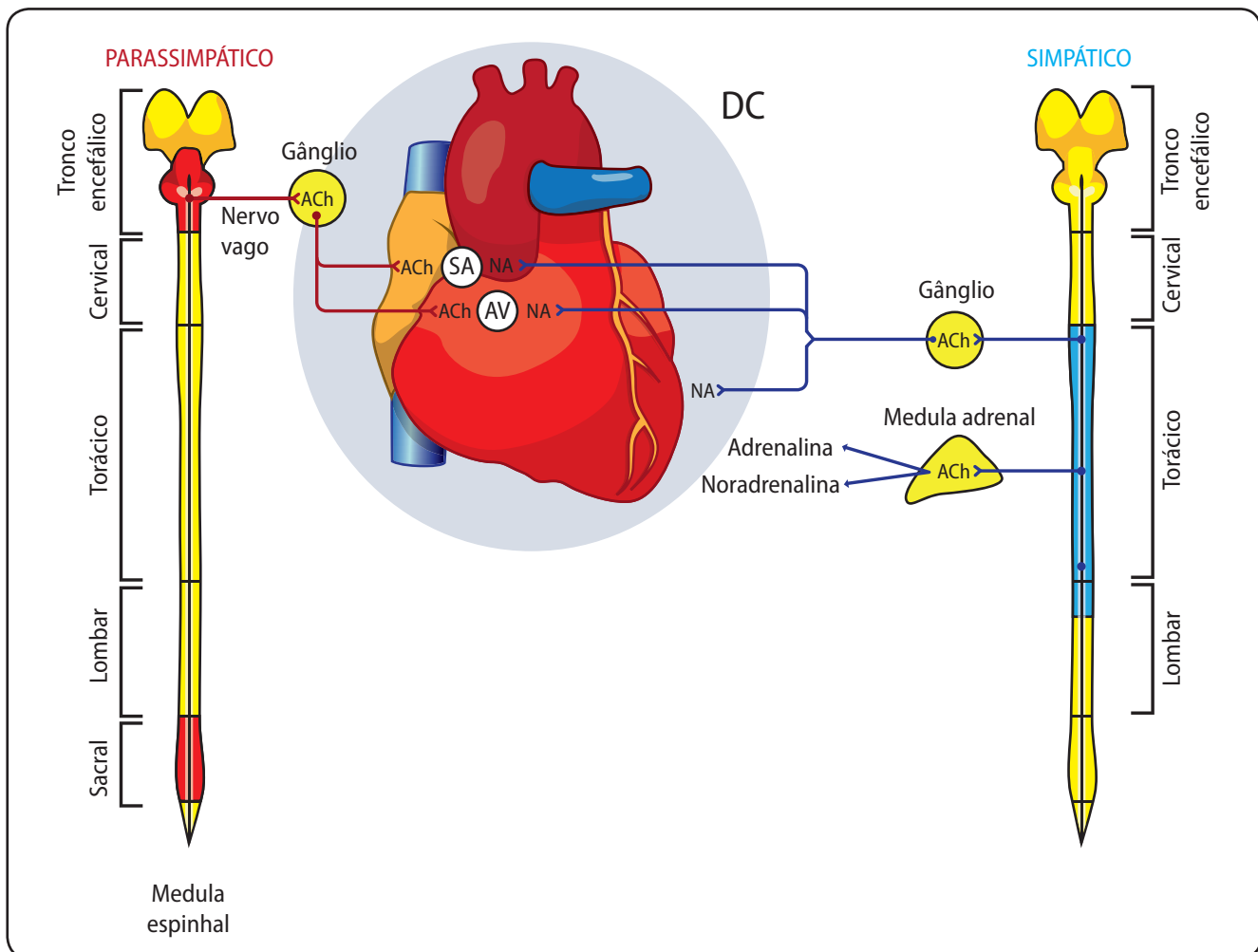



Figura 4.6 - A inervação simpática e parassimpática do coração. (Adaptado de HANSEN; KOEPPEN, 2003)

está em repouso, relaxada, sem se contrair, existe uma baixa concentração de cálcio livre no citoplasma da célula porque a maior parte deles fica armazenada em uma organela intracelular, chamada retículo sarcoplasmático, que funciona como um reservatório de íons cálcio. A despolarização da membrana da célula muscular cardíaca provoca aumento da concentração de cálcio no citoplasma da célula, porque induz a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático.

Os íons cálcio, por sua vez, ativam o ***mecanismo contrátil*** da célula, que se contrai imediatamente. À medida que a membrana da célula cardíaca se repolariza, os íons cálcio vão sendo transportados de volta para o retículo sarcoplasmático, a concentração citoplasmática de cálcio vai diminuindo e a célula começa então a relaxar, cessando a contração. Repare como a concentração de cálcio livre no citoplasma da célula é importante para a contração e para o relaxamento do músculo cardíaco.

É formado por filamentos de actina e miosina.

4.2.2 O ciclo cardíaco

O ciclo cardíaco compreende o período de tempo entre dois batimentos cardíacos. Durante esse período de tempo o coração pode estar relaxado, quando não é estimulado eletricamente, ou pode estar contraído, quando um potencial de ação é gerado no músculo. Quando o músculo cardíaco está num processo de relaxamento, dizemos que ele está em diástole. Quando o músculo cardíaco está em processo de contração, dizemos que ele está em sístole (figura 4.7). Portanto, considere a diástole como um período de relaxamento que serve para as câmaras cardíacas encherem-se de sangue, enquanto a sístole representa um período de contração que serve para as câmaras cardíacas bombear sangue, seja para os ventrículos, no caso da sístole atrial, seja para a circulação, no caso da sístole ventricular.

A diástole sempre precede a sístole, e para que o coração possa funcionar como uma bomba, que recebe e bombeia sangue, é muito importante que ocorra uma sequência simultânea de diástole atrial e sístole ventricular, seguida por uma sequência simultânea de sístole atrial e diástole ventricular, e assim sucessivamente.

Tanto átrios quanto ventrículos estão, ora em diástole, ora em sístole, porém de forma alternada, ou seja, enquanto os átrios estão recebendo sangue (diástole atrial) os ventrículos estão bombeando sangue (sístole ventricular). Logo em seguida os átrios contraem (sístole atrial), impulsionando o sangue recebido para os ventrículos, que agora estão relaxados (diástole ventricular). Essa sequência ideal entre sístole e diástole entre as câmeras atriais e ventriculares é proporcionada pelas propriedades elétricas discutidas na Seção anterior (item 4.4), especialmente o atraso na condução do potencial de ação dos átrios para os ventrículos.

Outro aspecto muito importante que você deve fixar é que os átrios (direito e esquerdo) contraem-se ao mesmo tempo, enquanto os ventrículos (direito e esquerdo) se relaxam ao mesmo tempo. Logo em seguida, os átrios relaxam ao mesmo tempo, enquanto os ventrículos contraem-se ao mesmo tempo. É muito importante que você compreenda essa dinâmica.

Tente o seguinte exercício: simule a sequência ideal do ciclo cardíaco, fechando a sua mão esquerda (representando os átrios) e a sua mão direita (representando os ventrículos). Coloque a mão esquerda sobre a mão direita, simulando o coração com as

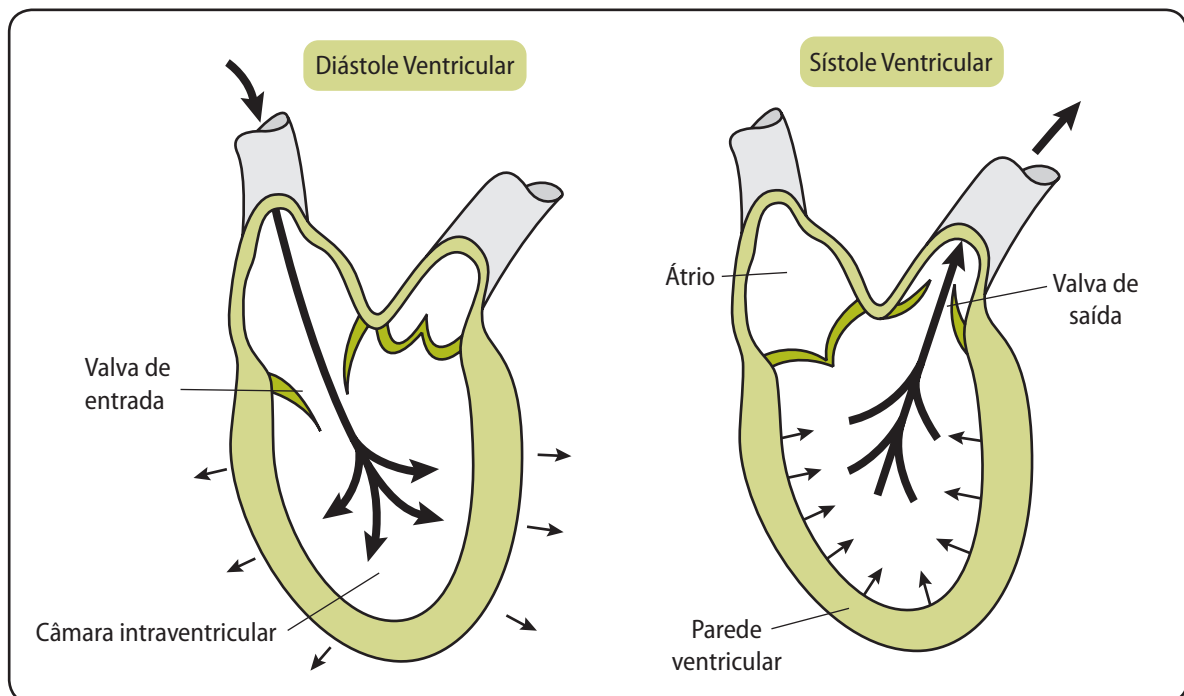



Figura 4.7 - O ciclo de sístole e diástole ventricular. (Adaptado de MOHRMAN; HELLER, 2007)

duas câmaras, atriais e ventriculares. Agora abra a mão esquerda (diástole atrial) mantendo a direita fechada (sístole ventricular) e você perceberá a configuração do coração no momento em que está bombeando sangue para a circulação pelos ventrículos e, ao mesmo tempo, recebendo sangue pelos átrios.

Dando sequência ao ciclo cardíaco, feche a mão esquerda (sístole atrial) e ao mesmo tempo abra a direita (diástole ventricular) e você verá a configuração do coração no momento em que os átrios bombeiam sangue para os ventrículos. Repita essas sequências com as mãos várias vezes, abrindo a mão esquerda enquanto fecha a direita, e vice-versa. Note como é importante o sincronismo entre átrios e ventrículos para o bom funcionamento do coração como uma bomba.

4.3 Débito cardíaco

Vamos ver agora um aspecto muito importante do coração, que é o débito cardíaco (DC). Você vai compreender como o coração estabelece o fluxo sanguíneo artério-venoso e como o organismo realiza o controle da pressão arterial, um assunto que nós estudaremos em breve. Portanto, entenda que a sua compreensão do DC proporcionará maior ou menor dificuldade na compreensão das próximas seções do Sistema Cardiovascular. Trata-se, portanto, de um alicerce sobre o qual você construirá o conhecimento futuro. Fique atento(a)!

4.3.1 O débito cardíaco e o fluxo artério-venoso

O DC representa o volume de sangue bombeado pelo coração a cada minuto. Tome cuidado com a palavra "débito", porque ela não significa que o coração está fraco ou insuficiente para ejetar sangue. A palavra débito apenas reflete a capacidade do coração em ejetar um determinado volume de sangue em um determinado período de tempo (por convenção, 1 minuto).

Conforme demonstra a figura 4.8, o débito cardíaco promove a irrigação sanguínea dos diferentes órgãos corporais, sendo igual

Contratilidade cardíaca
Força com que o coração contrai a cada sístole.

Frequência cardíaca
Número de vezes em que o coração se contrai a cada minuto.

à somatória de todo o volume de sangue que retorna ao coração oriundo de todas as circulações regionais do corpo humano. Mesmo em um coração saudável, o DC pode estar alto ou baixo, dependendo basicamente de dois fatores: a **contratilidade cardíaca** e a **frequência cardíaca**. Quanto maior a contratilidade e a frequência cardíaca, maior será o DC, e vice e versa.

Pois bem, vamos agora aprender como o coração cria a situação propícia para o estabelecimento do fluxo sanguíneo artério-venoso.

Como você aprendeu na Seção 4.1, o lado direito do coração recebe constantemente sangue pelo Sistema Venoso da circulação sistêmica, ejetando-o para o lado esquerdo do coração através da circulação pulmonar. Por sua vez, o lado esquerdo do coração bombeia esse mesmo volume de sangue para o Sistema Arterial da circulação sistêmica, que retorna então ao coração direito, e assim por diante. Portanto, se nós simplificarmos esse processo, veremos que através da circulação pulmonar o coração transfere constantemente sangue do Sistema Venoso para o Sistema Arterial da circulação sistêmica.

Figura 4.8 - Distribuição do débito cardíaco ao longo da circulação.

Caso você tenha dificuldade em compreender esse raciocínio, releia atentamente a Seção 4.1 utilizando a figura 4.1 como apoio.

Para efeito de raciocínio, vamos considerar agora dois pontos da circulação sistêmica: a artéria aorta (o início do Sistema Arterial Sistêmico) como o ponto A, e as veias cavas (o final do Sistema Venoso Sistêmico) como o ponto B.

Qual dos dois pontos você acredita que teria maior **pressão sanguínea**, o ponto A ou o ponto B? Pense. Como ficaria a pressão sanguínea no ponto A, onde o ventrículo esquerdo está constantemente bombeando sangue? Ao mesmo tempo, como ficaria a pressão sanguínea no ponto B, de onde o átrio direito está constantemente retirando sangue para ser bombeado ao ventrículo direito e, posteriormente, para a circulação pulmonar?

Pressão sanguínea
A força que o sangue exerce contra a parede do vaso sanguíneo.

Note que o coração está sempre "retirando" sangue do ponto B e "transferindo" para o ponto A.

Para ajudar no seu raciocínio considere que a aorta, sendo uma artéria, é mais rígida e possui menor elasticidade em relação às veias cavas. Na Seção seguinte você aprenderá que essa diferença se deve a uma propriedade dos vasos chamada *complacência*.

A resposta é que a pressão sanguínea tende a se tornar maior no local onde o sangue é colocado (o ponto A) e menor no local de onde o sangue é retirado (o ponto B). Em outras palavras, quando o coração retira sangue das veias cavas (ponto B) e o coloca na aorta (ponto A), acaba estabelecendo uma diferença de pressão entre esses dois locais, com a pressão na aorta sendo maior que a pressão nas veias cavas. Como o sangue tende sempre a se deslocar do local de maior pressão para o local de menor pressão, podemos observar que o trabalho conjunto do lado direito e do lado esquerdo do coração gera um gradiente de pressão entre a artéria aorta e as veias cavas, o que tende a deslocar o sangue do Sistema Arterial para o Sistema Venoso da circulação sistêmica, passando necessariamente pelos capilares teciduais. Portanto, é através da geração de um gradiente de pressão entre o Sistema Arterial e o Sistema Venoso que o coração estabelece o fluxo sanguíneo artério-venoso.

Quando uma pessoa sofre uma parada cardíaca, o coração não bombeia mais sangue, o que tende a igualar as pressões entre os pontos A e B. Se a pressão em ambos os pontos torna-se igual, não existe mais gradiente de pressão entre os dois pontos, o que interrompe o fluxo sanguíneo entre eles. Assim, os tecidos não recebem mais oxigênio e nutrientes, tampouco os restos de

metabolismo e gás carbônico são removidos dos tecidos, o que invariavelmente levará à morte da pessoa.

Em um humano adulto, saudável e em repouso, os ventrículos esquerdo e direito bombeiam, cada um, aproximadamente ***5 litros de sangue*** a cada minuto. Desse modo, o coração humano apresenta dois DCs, um gerado pelo ventrículo direito para a circulação pulmonar e outro gerado pelo ventrículo esquerdo para a circulação sistêmica. Em um coração saudável, os DCs direito e esquerdo são exatamente iguais. O DC esquerdo determina um fluxo sanguíneo de 5 litros por minuto ao longo da circulação sistêmica e, ao mesmo tempo, o DC direito determina um fluxo sanguíneo de 5 litros por minuto ao longo da circulação pulmonar.

Esse valor equivale à volemia, ou seja, ao volume total de sangue de uma pessoa adulta.

Observe que um coração saudável estará recebendo pelos átrios e, ao mesmo tempo, bombeando pelos ventrículos, um mesmo volume de sangue a cada minuto, ou seja, 5 litros. Observe também que os 5 litros de sangue ejetados pelo ventrículo esquerdo retornam da circulação sistêmica ao átrio direito a cada minuto, pelo Sistema Venoso, enquanto os 5 litros de sangue ejetados pelo ventrículo direito retornam, a cada minuto, da circulação pulmonar para o átrio esquerdo através das veias pulmonares. O termo retorno venoso (RV) é utilizado, com frequência, para expressar o volume de sangue que retorna ao coração a cada minuto, seja no átrio direito, seja no átrio esquerdo.

Repare que o DC esquerdo depende do DC direito, pois é o lado direito do coração que fornece sangue para o lado esquerdo, através da circulação pulmonar. Por outro lado, repare também que o DC direito também depende do DC esquerdo, visto que o lado esquerdo do coração também fornece sangue ao lado direito através da circulação sistêmica. Veja então que o DC esquerdo depende do DC direito, e vice-versa. Essa é uma situação semelhante à *história do ovo e da galinha*, ou seja, fica difícil definir quem nasceu primeiro. Quando você imagina o coração como uma bomba ejetora de sangue, também não é possível estabelecer qual lado do coração, direito ou esquerdo, é mais importante. Isso se deve ao fato de os dois lados do coração estarem conectados em série pelas duas circulações, a pulmonar e a sistêmica.

Portanto, o lado direito e o lado esquerdo do coração são fundamentais para que o coração, como um todo, possa estabelecer o fluxo sanguíneo no corpo humano.

4.3.2 O sistema nervoso autônomo e o débito cardíaco

Como estudamos na Seção anterior (item 4.2.1), a frequência cardíaca depende muito do Sistema Nervoso Simpático (SNS) e o do Parassimpático (SNP), porque ambos têm a capacidade de aumentar e diminuir o automatismo cardíaco, respectivamente. Pois bem, podemos assumir que o mesmo ocorre com a contratilidade cardíaca. Quando o SNS é ativado, a noradrenalina é liberada no coração e a ***adrenalina é liberada na corrente sanguínea***. Sob a ação da noradrenalina e da adrenalina, a capacidade do coração de ejetar sangue aumenta bastante.

A adrenalina é liberada pela medula da glândula suprarenal, que também é inervada pelo SNS.

O SNS aumenta a contratilidade cardíaca, porque a noradrenalina e a adrenalina, chamadas de catecolaminas, aumentam a liberação de cálcio no retículo sarcoplasmático das células cardíacas. Com mais cálcio disponível no citoplasma da célula, maior é ativação do mecanismo contrátil da mesma, e, consequentemente, mais forte é a contração. Por outro lado, quando ocorre a ativação do SNP, ocorre liberação de acetilcolina no coração, o que diminui a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático, tornando a contração mais fraca e diminuindo a contratilidade cardíaca.

Vamos recapitular? Pois bem, quando estamos com o SNS ativado, temos um aumento do DC porque ocorre um aumento do automatismo (e, consequentemente, da frequência cardíaca) e da contratilidade cardíaca. Por outro lado, se o SNS fica inibido, ou ainda, se o SNP é ativado, ocorre redução do DC devido à redução do automatismo e da contratilidade cardíaca. A noção de que o SNS aumenta e o SNP diminui o débito cardíaco é muito importante. Você precisará muito dessa informação nas seções seguintes.

4.4 Sistema circulatório

Três conceitos muito importantes serão discutidos nessa Seção: pressão sanguínea, fluxo sanguíneo e resistência vascular. É muito

importante que, ao final dessa Seção, você tenha compreendido tais conceitos. Portanto, procure mentalizar a definição desses termos e, principalmente, a importância deles para o funcionamento do Sistema Cardiovascular.

4.4.1 A complacência vascular e a pressão sanguínea

Para efeito de raciocínio, vamos concentrar nossa atenção apenas na circulação sistêmica. No entanto, você poderá aplicar os mesmos princípios para a circulação pulmonar. Veja bem, um vaso sanguíneo é constituído basicamente de duas camadas de tecido: uma de tecido elástico, que fornece elasticidade ao vaso, e outra, de músculo liso, que fornece resistência ao vaso. Entretanto, a proporção entre tecido elástico e músculo liso varia de uma artéria para uma veia. Por exemplo, uma artéria possui uma camada de músculo liso maior em relação à camada de tecido elástico. Já no caso de uma veia, a camada de tecido elástico é maior do que a camada de músculo liso.

E qual seria a importância dessa diferença do ponto de vista prático? Bem, vamos iniciar pelo seguinte raciocínio: Imagine uma artéria e uma veia de mesmo tamanho e calibre. Imagine também que tanto a artéria quanto a veia tenham em seu interior um mesmo volume de sangue de, por exemplo, 100 ml. Denominamos de pressão sanguínea à pressão que esse volume de sangue exercerá contra a parede, tanto da artéria - nesse caso, pressão arterial (PA) - quanto da veia - nesse caso, pressão venosa (PV). Imagine o seguinte agora: o músculo liso vascular confere certa rigidez ao vaso, enquanto o tecido elástico confere certa elasticidade ao vaso.

Desse modo, se nós imaginarmos a pressão exercida por aqueles 100 ml de sangue dentro da artéria e da veia, veremos que ela será sempre maior na artéria em relação à veia. E por que isso? Porque no caso da veia boa parte da pressão exercida pelo sangue causará a distensão do vaso (lembre-se que as veias possuem maior proporção de tecido elástico).

Quando o vaso sofre distensão, o espaço interno para acomodação do sangue aumenta, o que tende a diminuir a pressão do sangue dentro do vaso distendido. Já no caso da artéria essa distensão será bem menor, pois a artéria é mais rígida (lembre-se que

as artérias possuem maior proporção de músculo liso). Portanto, considere que para vasos sanguíneos de mesmo tamanho e calibre, contendo o mesmo volume de sangue, a pressão será sempre maior nas artérias do que nas veias. Assim, as veias poderão sempre comportar um volume maior de sangue em relação às artérias, visto que podem sofrer maior grau de distensão à medida que o volume de sangue no seu interior aumenta. Essa capacidade dos vasos sanguíneos de se distender à medida que se aumenta a pressão no seu interior é chamada de complacência. Portanto, as veias são mais complacentes em relação às artérias.

Vasos sanguíneos de elevada complacência, tais como as veias, são considerados vasos de capacitância, porque têm uma alta capacidade de acomodação de sangue. De fato, a maior parte do nosso sangue, quase 70%, fica acomodado no Sistema Venoso da circulação sistêmica e, por causa disso, o Sistema Venoso é considerado um reservatório de sangue. Por outro lado, quando um vaso sanguíneo tem baixa complacência, tais como as artérias, são considerados vasos de resistência, porque resistem a grandes pressões internas, com pouca distensão. Vasos de resistência possuem paredes com baixa elasticidade e não conseguem acomodar grandes volumes de sangue. No corpo humano, cerca de 11% do volume sanguíneo está acomodado no Sistema Arterial da circulação sistêmica (figura 4.9).

Figura 4.9 - A distribuição do volume sanguíneo pelas diferentes partes do Sistema Cardiovascular. (Adaptado de HANSEN; KOEPPEN, 2003)

Quando o ventrículo esquerdo entra em sístole, ele ejeta certo volume de sangue na aorta. Esse volume de sangue ejetado causa certa distensão da aorta e a PA atinge cerca de 120 mmHg na aorta (figura 4.10). Essa pressão é chamada de *pressão sistólica* porque é gerada pela sístole do ventrículo esquerdo. Quando o ventrículo esquerdo entra em diástole, o segmento da aorta anteriormente distendido pelo sangue bombeado ***se retrai***. Com a retração da aorta, o sangue é comprimindo pela parede da aorta, sendo então impulsionado pelo Sistema Arterial da circulação sistêmica em direção às arteríolas e aos capilares.

Parecido com um elástico que, quando estirado, tende a se retrair, voltando ao estado inicial.

À medida que o sangue é impulsionado em direção aos tecidos, o volume de sangue na aorta diminui e a PA na aorta cai para cerca de 80 mmHg (chamada de *pressão diastólica*, porque nesse momento o ventrículo esquerdo está em diástole), até que uma nova sístole ocorra, levando a nova distensão da aorta e nova elevação da pressão sanguínea, para 120 mmHg. Observe que, durante o ciclo de sístole e diástole do ventrículo esquerdo, a PA na aorta estará sempre oscilando entre 120 e 80 mmHg, o que garante uma PA média de 100 mmHg. Essa é a pressão arterial sistêmica para a maioria dos seres humanos em repouso.

Lembre-se: durante a retração da aorta, que coincide com a diástole ventricular, o sangue não consegue retornar para o ventrículo esquerdo porque a valva aórtica se fecha.

À medida que se afasta do coração em direção aos tecidos, a aorta vai se dividindo em outras artérias com diâmetros cada vez menores, até terminar em milhares de artérias de diâmetro extremamente pequeno, chamadas de arteríolas. É semelhante a um grande rio caudaloso, cuja água se desloca com grande pressão e velocidade. Esse grande rio caudaloso vai dando origem a outros rios, cada vez menores, terminando em milhares de riachos em cujos leitos a água caminha de forma calma e tranquila, com baixa pressão e baixa velocidade. Pois bem, imagine que o rio caudaloso seja equivalente à aorta, a água do rio seja equivalente ao sangue, e que os riachos sejam equivalentes aos capilares. Pois bem, à medida que o sangue se afasta da aorta (cuja PA média é de 100mmHg) ele vai perdendo pressão e velocidade, de modo que, quando chega aos capilares, apresenta uma velocidade e uma pressão bem baixas (cerca de 30mmHg). Esse aspecto é muito importante porque os capilares são estruturas muito frágeis e poderiam ser lesados por uma alta pressão do sangue. Além disso, se o sangue passa mais lentamente pelos capilares, fica mais fácil para os nutrientes e o oxigênio deixarem o sangue em direção aos tecidos. Também fica mais fácil para os restos de metabolismo e o gás carbônico deixarem os tecidos em direção ao sangue.

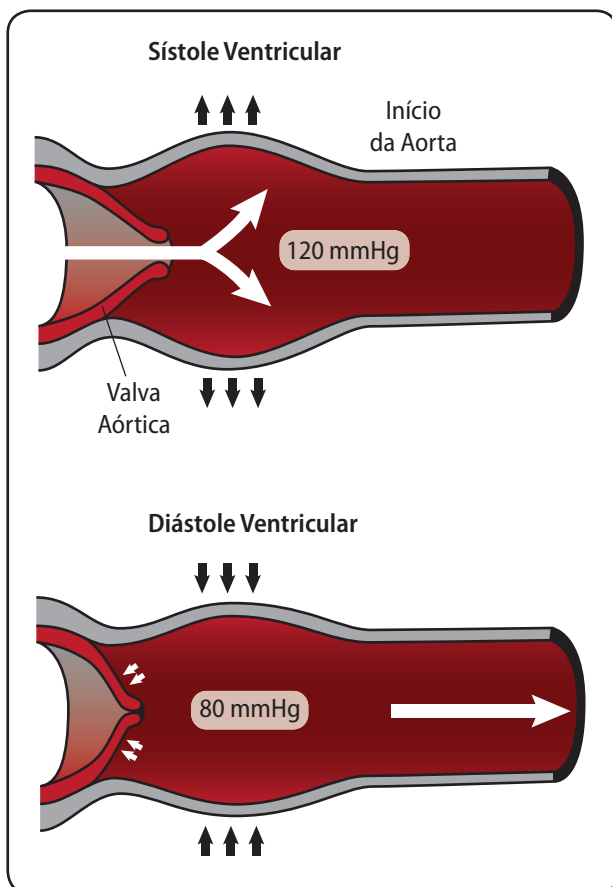



Figura 4.10 - As consequências da ejeção de sangue na artéria aorta pelo ventrículo esquerdo.

4.4.2 O fluxo sanguíneo

O fluxo sanguíneo é definido como o volume de sangue que passa por um determinado local da circulação a cada minuto. Para que ocorra fluxo sanguíneo de um local para outro, é importante que exista uma diferença de pressão (também chamada de gradiente de pressão) entre esses dois locais. Quanto maior o gradiente de pressão entre dois pontos da circulação, maior será o fluxo sanguíneo e vice-versa. Uma vez estabelecido um gradiente de pressão, ocorrerá fluxo sanguíneo do local de maior pressão para o local de menor pressão.

Pense: onde estaria o local de maior e menor pressão na circulação sistêmica? Bem, como você aprendeu no início deste Capítulo, a pressão será sempre maior nas artérias do que nas veias. Assim, você pode considerar a artéria aorta como o local de ***maior pressão*** e a junção das veias cavas com o átrio direito como o local de ***menor pressão***. A pressão na aorta é maior em relação às veias cavas por dois motivos: em primeiro lugar, a aorta é menos complacente que

Veja o ponto A na figura 4.11.

Veja o ponto B na figura 4.11.

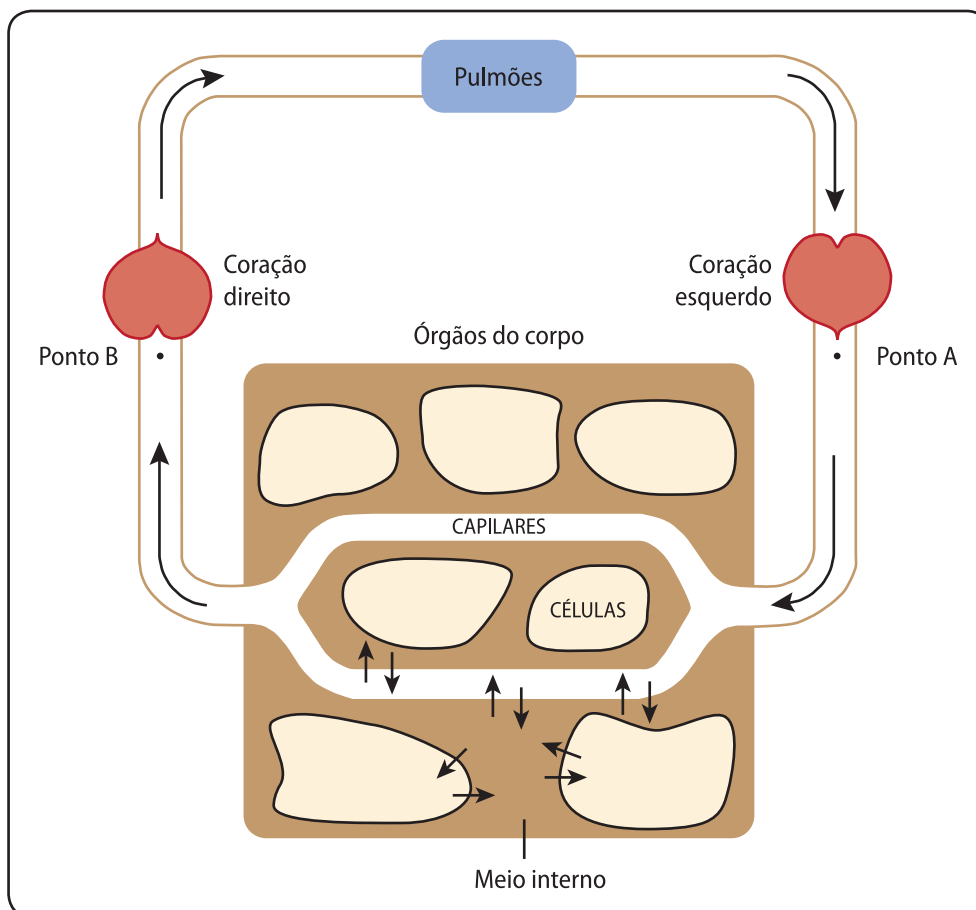



Figura 4.11 - A diferença de pressão na circulação sistêmica dá origem ao fluxo sanguíneo artério-venoso. (Adaptado de MOHRMAN; HELLER, 2007)

as veias cavas. Em segundo lugar, como discutido na Seção anterior, o lado direito do coração está sempre retirando sangue das veias cavas e o transportando para o lado esquerdo do coração, que imediatamente bombeia esse mesmo volume de sangue para a aorta.

4.4.3 Os vasos sanguíneos: resistência à passagem do sangue

Você sabe o que é resistência vascular? Bem, normalmente o sangue sofre certo atrito contra a parede dos vasos sanguíneos quando se desloca. Esse atrito dificulta o deslocamento do sangue dentro do vaso, ou seja, gera uma resistência à passagem do sangue. Em outras palavras, o vaso sanguíneo sempre oferece certa resistência à passagem do sangue devido ao atrito sangue/parede vascular. Essa resistência é denominada resistência vascular e depende do calibre do vaso. Assim, vasos sanguíneos menores, de pequeno calibre, oferecem maior resistência à passagem do sangue pelo maior atrito que haverá entre o sangue e a parede do vaso.

Por outro lado, vasos sanguíneos maiores, de maior calibre, oferecem pouca resistência à passagem do sangue porque haverá menor atrito entre o sangue e a parede do vaso. Porém, é importante que você entenda que o calibre de um vaso sanguíneo não é uma medida fixa. Pelo contrário, ele pode variar, alterando o atrito sangue/parede do vaso e, consequentemente, a resistência vascular. Por exemplo, um vaso sanguíneo pode contrair-se (processo chamado vasoconstrição), o que diminui o seu calibre e, consequentemente, aumenta a sua resistência. Por outro lado, o vaso sanguíneo também pode relaxar (processo chamado vasodilatação), o que aumenta o seu calibre e diminui a sua resistência. Portanto, a resistência que um vaso vai oferecer à passagem do sangue pode variar, dependendo se o vaso sanguíneo está contraído ou relaxado (vasoconstrição ou vasodilatação, respectivamente).

A resistência vascular, assim como o gradiente de pressão, afeta de forma significativa o fluxo sanguíneo, porém de forma diferente. Estudamos anteriormente que quanto maior o gradiente de pressão, maior o fluxo sanguíneo. Por outro lado, quanto maior a resistência vascular, menor será o fluxo sanguíneo, porque o

sangue terá mais dificuldade ao passar por um vaso de pequeno calibre, em relação a um vaso de grande ***calibre***. Portanto, observe com atenção que o gradiente de pressão e a resistência vascular afetam o fluxo sanguíneo de formas opostas (figura 4.12). De toda a circulação sistêmica, as arteríolas representam o local que oferece maior dificuldade à passagem do sangue, ou seja, o local de maior resistência vascular, que nós denominamos de resistência total periférica (RTP).

Calibre é o espaço que o sangue terá para passar: no vaso de pequeno calibre é muito mais apertado que em relação ao espaço disponível no vaso de grande calibre.

4.4.4 A regulação do fluxo sanguíneo

Imagine agora um músculo com elevada atividade metabólica, por exemplo, um músculo esquelético durante uma atividade física. Nesse caso, é muito importante que o fluxo sanguíneo no músculo em questão aumente para suprir as necessidades metabólicas do mesmo, por exemplo, maior oferta de O_2.

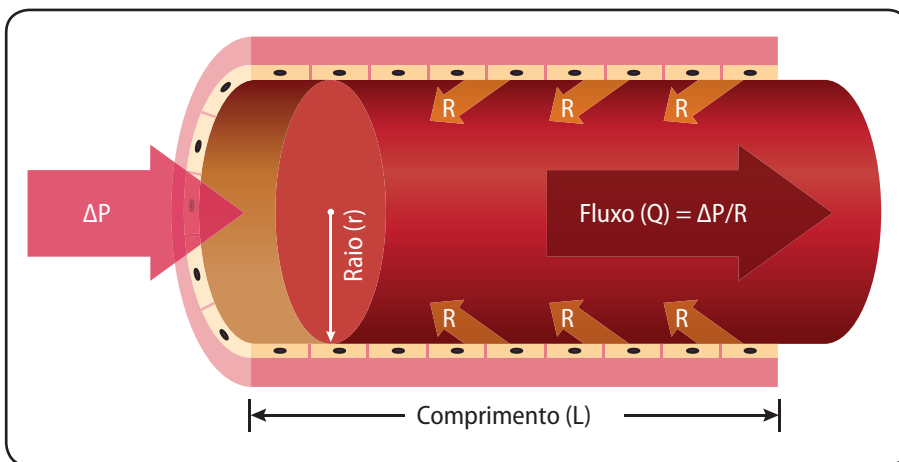



Figura 4.12 - A relação entre a resistência vascular (R) e o gradiente de pressão (ΔP) para o estabelecimento do fluxo sanguíneo (Q). (Adaptado de HANSEN; KOEPPEN, 2003)

Mas, como ocorre o aumento do fluxo sanguíneo para esse músculo em questão? Bem, em primeiro lugar você deve considerar que esse músculo está consumindo muito O_2 do meio interno e utilizando muito ATP para fornecer energia para a contração muscular. Em segundo lugar, considere que a quebra da molécula de ATP fornece ao meio uma substância chamada adenosina. Pois bem, tanto a diminuição do nível de O_2 quanto o acúmulo de adenosina no músculo promove vasodilatação nesse músculo. Assim, se os vasos sanguíneos sofrem vasodilatação nesse músculo,

passam a oferecer pouca resistência à passagem do sangue, o que aumenta o fluxo sanguíneo por esse músculo.

Repare que, nesse caso, o aumento do fluxo sanguíneo ocorrerá apenas no músculo que está ativo, e **será decorrente de uma diminuição na resistência vascular local, e não do gradiente de pressão entre a aorta e o átrio direito**.

4.4.5 O sistema nervoso simpático e a RTP e a PA

A ativação do SNS tende a alterar profundamente a RTP (figura 4.13). Tanto a noradrenalina e a adrenalina induzem vasoconstrição, que diminui o calibre do vaso. Já a inibição do SNS tende a fazer com que os vasos sanguíneos relaxem, aumentando o seu diâmetro (vasodilatação).

Reflita então: qual seria o impacto de uma vasoconstrição ou vasodilatação nas arteríolas sobre a PA? Bem, se os vasos estão oferecendo maior resistência à passagem do sangue, então nós vamos observar um aumento da PA durante uma situação de vasoconstrição arteriolar, porque a diminuição do calibre dos vasos aumenta a resistência vascular, o que dificulta a passagem do sangue do Sistema Arterial para o Sistema Venoso da circulação sistêmica. Por outro lado, caso ocorra vasodilatação arteriolar, notaremos que as arteríolas oferecerão menor resistência à passagem do sangue do Sistema Arterial para o Sistema Venoso da circulação sistêmica, o que determinará diminuição da PA.

Você já estudou na Seção anterior que a ativação do Sistema Nervoso Simpático (SNS) aumenta a frequência cardíaca (por aumento do automatismo) e a contratilidade do coração (por aumento na liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático). Viu também que a frequência e contratilidade cardíaca, quando elevadas, acabam elevando também o DC.

Mas, qual seria o impacto de um DC elevado sobre a PA? Bem, se o coração passa a apresentar um aumento no seu DC, maior volume de sangue passará a ser retirado do Sistema Venoso para ser transferido ao Sistema Arterial (formado por vasos de baixa

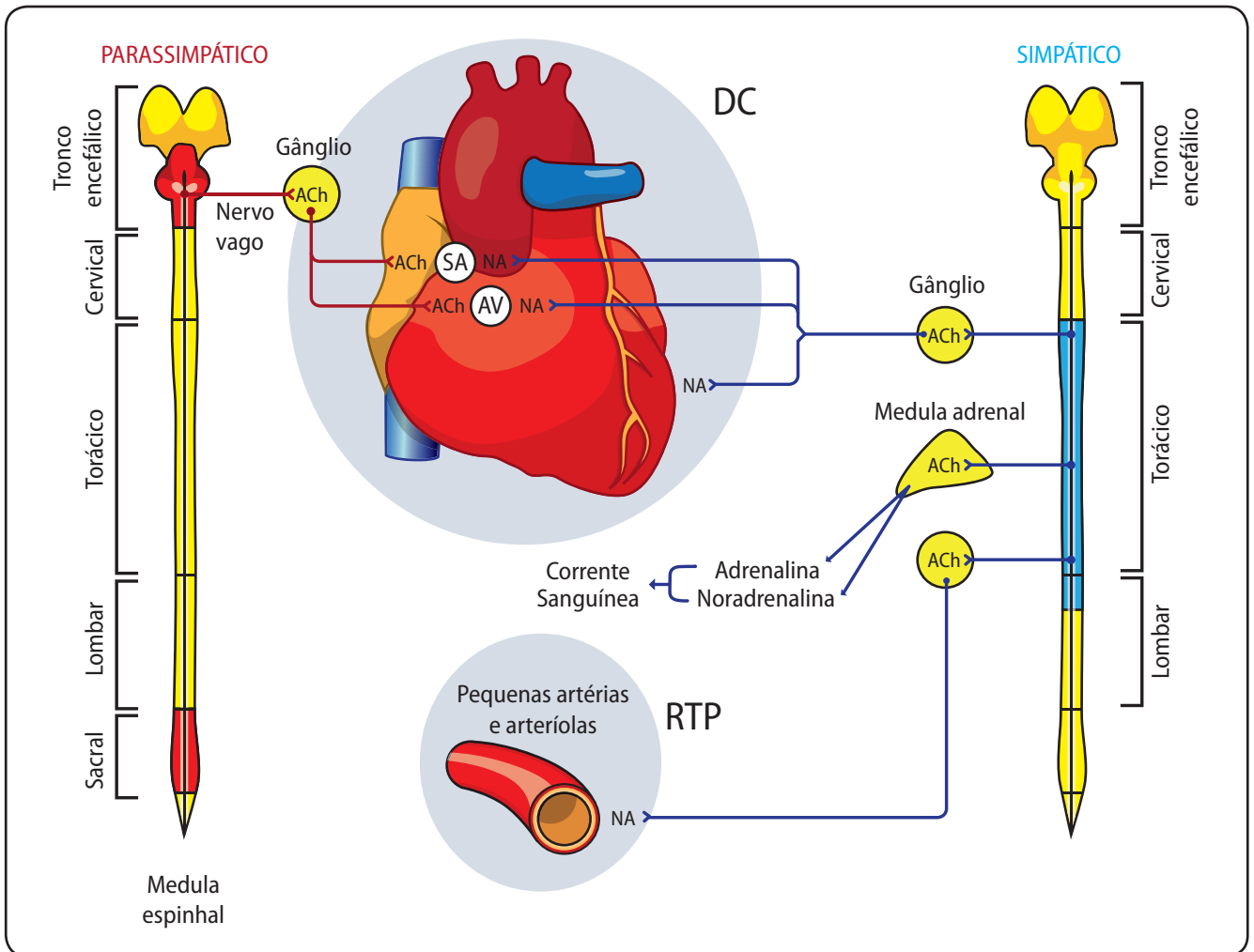



Figura 4.13 - Os determinantes da pressão arterial. (Adaptado de HANSEN; KOEPPEN, 2003)

complacência). Portanto, na medida em que o DC aumenta, a PA também tende a aumentar. Se você considerar que o Sistema Arterial está sob vasoconstrição e oferecendo alta resistência à passagem do sangue, verá que o aumento do DC, associado ao aumento da RTP, provoca grande aumento na pressão arterial.

Prezado(a) aluno(a), é muito importante que ao final deste Capítulo você consiga visualizar como e por que um aumento ou diminuição na RTP e no DC alteram a PA. A relação entre essas três variáveis é muito importante para que você possa aprender como o corpo humano faz o controle da PA. Procure estudar e discutir essa Seção com seus colegas. Isso vai dinamizar o seu aprendizado, bem como o aprendizado de seus colegas, facilitando a compreensão do próximo Capítulo. Então vamos lá, mãos à obra!

4.5 Regulação da Pressão Arterial

Veja nesta Seção como a regulação ou controle da PA é feita, de modo a garantir sempre um determinado gradiente de pressão entre o Sistema Arterial e o Sistema Venoso da circulação, o que, em outras palavras, estabelece o fluxo artério-venoso.

4.5.1 Por que é importante controlar a pressão arterial?

Para a manutenção da vida, é fundamental que a PA seja constantemente controlada para permanecer em valor adequado, sempre permitindo o fluxo sanguíneo artério-venoso adequado. Por exemplo, se a PA cai muito, o gradiente de pressão entre artérias e veias cai muito também, o que significa baixo fluxo sanguíneo nos capilares. Baixo fluxo sanguíneo significa baixa oferta de nutrientes e baixa remoção de ***restos de metabolismo do meio interno***. Por outro lado, se a PA sobe muito, por exemplo, na hipertensão arterial, também é muito ruim, porque pode causar problemas cardíacos ou levar a rompimento de algum vaso sanguíneo, ocasionando hemorragias internas, por exemplo o acidente vascular cerebral (AVC). Portanto, é fundamental que a PA seja mantida em valores relativamente constantes, oscilando pouco em relação ao valor de 100 mmHg.

Lembre-se que restos de metabolismo são tóxicos para as células e precisam ser sempre removidos.

O controle da PA pode ser feito em curto prazo (por exemplo, em 1 ou 2 segundos) ou a longo prazo (meses, anos, décadas). O Sistema Nervoso é encarregado de realizar o controle em curto prazo da PA, enquanto os rins são encarregados de fazer o controle em longo prazo da PA.

4.5.2 O mecanismo de controle em curto prazo da pressão arterial

Para o controle em curto prazo da PA, o ***Sistema Nervoso Sensorial*** assume papel fundamental. Pois bem, na parede da artéria aorta, bem como na parede das artérias carótidas, existem receptores sensoriais que detectam constantemente a pressão do sangue nessas artérias (localize esses receptores na figura 4.14). Como esses receptores detectam a pressão do sangue, eles são

Que você estudou no Capítulo 1.

chamados de barorreceptores aórticos e carotídeos. A partir dos barorreceptores origina-se o axônio do neurônio sensorial, que se projeta ao tronco-encefálico, mais especificamente para neurônios cujos corpos celulares localizam-se no núcleo do trato solitário (NTS), onde esses axônios estabelecem uma sinapse excitatória (Localize na figura 4.14 o axônio do neurônio sensorial e o NTS). Portanto, a ativação dos barorreceptores estimula os neurônios do NTS. Por sua vez, os neurônios do NTS enviam axônios que inibem o Sistema Nervoso Simpático, ao mesmo tempo em que estimulam o Sistema Nervoso Parassimpático.

Pois bem, vamos imaginar que, por algum motivo, a PA de uma pessoa aumentou rapidamente (por exemplo, de 100 para 150 mmHg). Quando a PA na aorta e nas carótidas aumenta rapidamente, a parede da aorta e das carótidas tende a ser estirada pela elevação da pressão, o que ativa os barorreceptores, que respondem emitindo potenciais de ação. Os potenciais de ação emitidos a partir dos barorreceptores acabam por estimular o NTS. Quando o NTS é estimulado, o Sistema Nervoso Simpático é inibido, fazendo com que a liberação de noradrenalina no coração e adrenalina nos vasos sanguíneos diminua, enquanto o Sistema Nervoso Parassimpático é estimulado, fazendo com que a liberação de acetilcolina no coração aumente.

A diminuição da liberação de noradrenalina nas arteríolas faz com que as mesmas sofram vasodilatação (lembre-se que a noradrenalina é vasoconstritora), o que diminui a RTP (ver Seção anterior, item 4.3.4). Já no coração, a diminuição da liberação de noradrenalina, associada ao aumento da liberação de acetilcolina, faz com que o automatismo e a contratilidade do coração diminua, o que diminui o DC. Como a RTP e o DC diminuem, a PA, que havia aumentado para 150 mmHg no início do nosso raciocínio, diminui até o valor de 100 mmHg.

Vamos imaginar agora o contrário, quando a PA diminui rapidamente (por exemplo, de 100 para 80 mmHg). Nesse caso, quando a pressão na aorta e nas carótidas diminui rapidamente, as paredes da aorta e das carótidas não são estiradas. Nesse caso, os barorreceptores não são ativados, e, portanto, não emitem potenciais de ação. Na ausência de potenciais de ação o NTS não é estimulado.

Se o NTS não é estimulado, o Sistema Nervoso Simpático não fica inibido e o Sistema Nervoso Parassimpático não fica estimulado.

Nesse caso, a liberação de noradrenalina no coração e nos vasos sanguíneos aumenta, enquanto a liberação de acetilcolina no coração diminui. O aumento na liberação de noradrenalina nas arteríolas promove vasoconstrição, o que aumenta a RTP, enquanto a liberação de noradrenalina no coração aumenta o automatismo e a contratilidade cardíaca, o que resulta em aumento do DC. Como a RTP e o DC estão elevados, a PA, que havia caído para 80 mmHg, acaba aumentando para o valor de 100 mmHg.

Perceba que o mecanismo de controle rápido da PA funciona muito bem para suas elevações e quedas. Ele trabalha sempre procurando manter a PA na faixa de 100 mmHg. Entretanto, esse sistema de controle tem uma limitação. Por exemplo, se a PA subir e se manter elevada, apesar do mecanismo de controle rápido da PA estar atuando, ele perderá a sua eficácia porque os barorreceptores aórticos e carotídeos ficarão adaptados à pressão elevada, ou seja, vão parar de emitir potenciais de ação, mesmo que a PA se mantenha elevada. Porém, na falta do mecanismo de controle rápido da PA, o mecanismo de controle em longo prazo estará atuante, procurando manter a PA na faixa dos 100 mmHg.

Use a figura 4.14 para praticar o mecanismo de controle de aumento e de queda da PA. Procure discutir com seus colegas esse sistema de controle em curto prazo da PA. Pratique, utilizando a figura 4.14 como apoio.

4.5.3 O mecanismo de controle em longo prazo da pressão arterial

Agora que você já aprendeu o mecanismo de controle em curto prazo da PA, vamos estudar como a PA é controlada em longo prazo. Normalmente, um indivíduo adulto apresenta o seu Sistema Cardiovascular preenchido por um volume de sangue, chamado de volemia, de 5 litros. Portanto, nossa volemia normal é, em média, de 5 litros. Esses 5 litros de sangue exercem certa pressão contra a parede das veias e das artérias. Assim, quanto

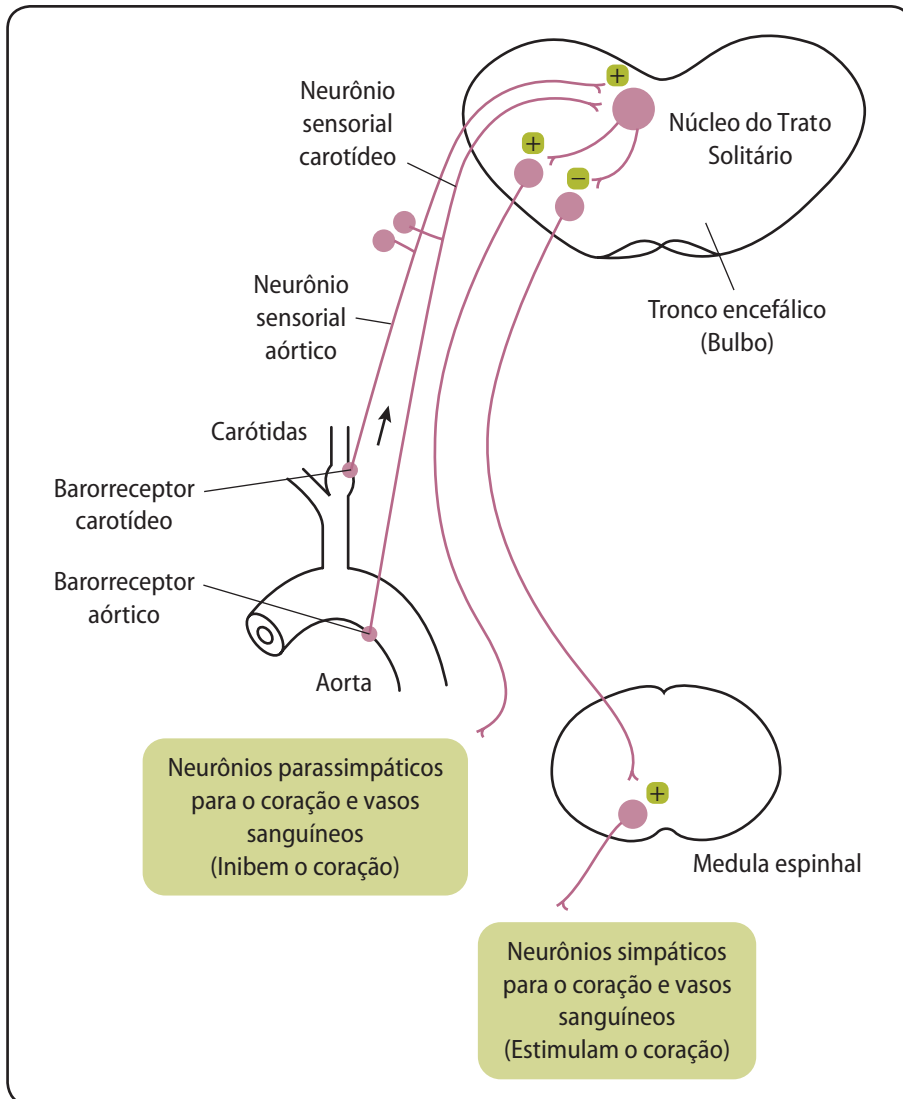



Figura 4.14 - Mecanismo de controle em curto prazo da PA.

maior a volemia, maior será a PA, e vice-versa. A volemia, e consequentemente a PA, depende de um perfeito equilíbrio entre o que ingerimos de sal, por exemplo, cloreto de sódio (pela alimentação), e o que eliminamos de sal pelos rins (através da urina).

A excreção renal de sal depende muito da PA. Quando a PA aumenta, os rins eliminam mais sal; quando a PA diminui, os rins eliminam menos sal. É muito importante que você mentalize essa relação entre a PA e a eliminação renal de sal, chamada de *natriurese de pressão*. *Natriurese* significa eliminação renal de sal pela urina. Já o termo *pressão* indica que a eliminação de sal pela urina, a natriurese, depende da PA.

Ficou claro para você o termo *natriurese de pressão*? Em outras palavras, quanto maior a PA, maior vai ser a natriurese. Por outro lado, quanto menor a PA, menor vai ser a natriurese.

Uma ingestão normal de sal associada a uma excreção normal de sal pelos rins determina um equilíbrio entre ingestão e excreção de sal no organismo. Se uma pessoa ingere diariamente, por exemplo, 5 mg de sal, e o seu rim excreta diariamente 5 mg do mesmo sal, não haverá sobra, não haverá excesso de sal no organismo. Nesse caso, a volemia permanecerá em 5 litros e a PA permanecerá em 100 mmHg, que é a PA normal. Imagine agora que uma pessoa foi a um almoço e comeu uma feijoada que estava muito salgada. Imagine que ela ingeriu nesse almoço, por exemplo, 100 mg de sal. Nesse caso, a pessoa ingeriu 100 mg de sal, mas o seu rim, após o almoço, ainda estava eliminando 5 mg de sal.

Portanto, essa refeição estabeleceu uma sobra, um saldo positivo de sal de 95 mg. Esse saldo positivo fará com que a volemia da pessoa aumente acima de 5 litros, o que aumenta a sua PA acima de 100 mmHg. Como a PA da pessoa aumentou, a sua excreção de sal, ou seja, a sua natriurese, também estará aumentada pelo mecanismo de natriurese de pressão descrito acima. À medida que o saldo positivo de sal vai sendo eliminado pela natriurese de pressão, a volemia vai voltando ao normal, e consequentemente a PA. Assim, algumas horas após o almoço, a pessoa terá eliminado todo o saldo positivo de sal, e, em função de não existir mais saldo positivo de sal, a volemia estará normal, a PA estará normal, e a natriurese de pressão estará compatível com a PA normal, de 100 mmHg.

Resumo

O Sistema Cardiovascular é fundamental para a manutenção da homeostasia porque determina um fluxo sanguíneo entre as artérias e as veias do Sistema Circulatório, possibilitando a oferta de nutrientes e remoção de restos de metabolismo do meio interno. O Sistema Cardiovascular humano é constituído de duas circulações (sistêmica e pulmonar), um coração composto de dois átrios (es-

querdo e direito) e dois ventrículos (esquerdo e direito). O sangue é bombeado pelo lado esquerdo do coração na circulação sistêmica, retornando ao lado direito do coração, de onde é bombeado para a circulação pulmonar para retornar ao lado esquerdo do coração.

O coração possui um sistema especializado na geração e condução de potenciais de ação, que são responsáveis pela contração do músculo cardíaco. Esse sistema confere automatismo ao coração e é modulado pelo Sistema Nervoso Simpático e o Parassimpático. A geração e a condução adequada dos potenciais de ação no coração permitem uma sincronia de despolarização (contração) e repolarização (relaxamento) entre átrios e ventrículos durante o ciclo cardíaco, a qual é fundamental para que o coração possa receber e simultaneamente ejetar sangue através das circulações sistêmica e pulmonar. O bombeamento cardíaco transfere sangue das veias para as artérias, gerando uma diferença de pressão entre o Sistema Arterial (pressão arterial) e o venoso, que, em última instância, estabelece o fluxo sanguíneo artério-venoso.

O Sistema Nervoso regula a pressão arterial em curto prazo, através do controle do Débito Cardíaco (DC) e da resistência total periférica pelo Sistema Nervoso Simpático e o Parassimpático. Em longo prazo, os rins controlam a pressão arterial mantendo o equilíbrio entre a ingestão de sal e a excreção de sal pela urina por natriurese de pressão, excretando mais sal quando a pressão arterial aumenta e excretando menos sal quando a pressão arterial diminui.

Referências

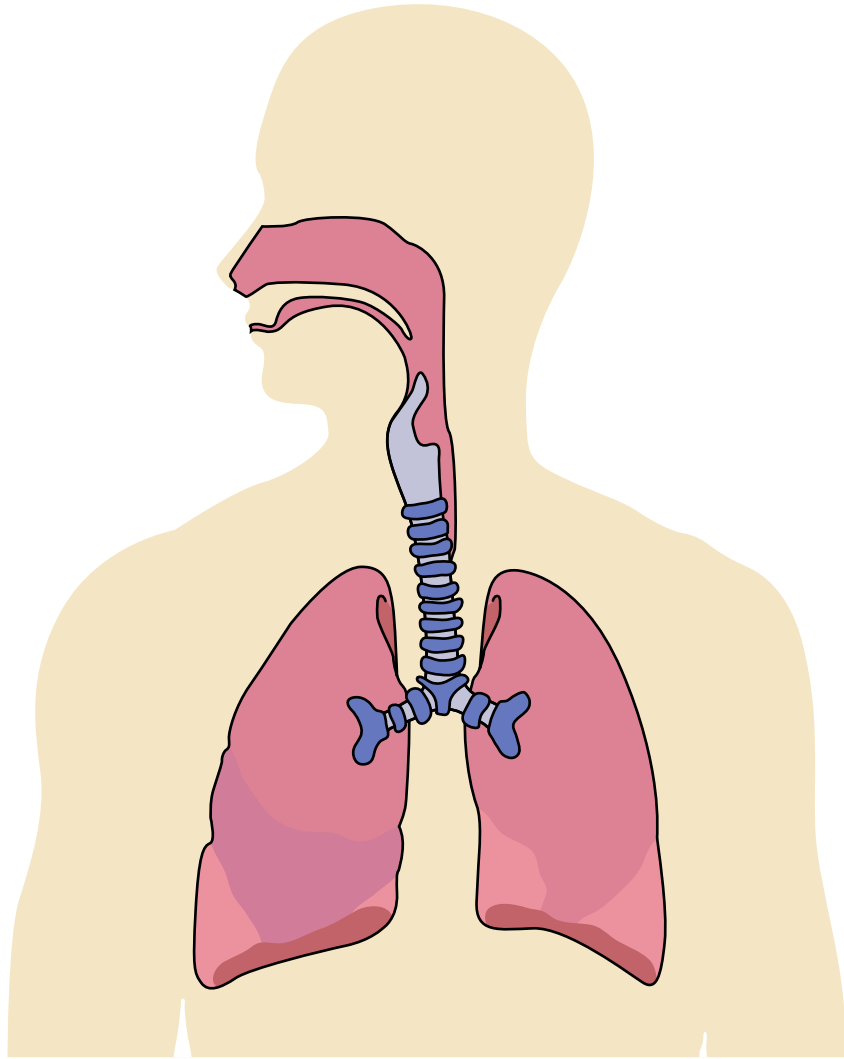
COSTANZO, Linda S. **Fisiologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

LEVY, Mathew N.; KOEPPEN, Bruce M.; STANTON, Bruce A. **Fundamentos de Fisiologia**: Berne & Levy. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HANSEN, J.T.; KOEPPEN, B.M. **Atlas de Fisiologia Humana de Netter**. Porto Alegre: Artmed, 2003.

MOHRMAN, D.E.; HELLER, L.J. **Fisiologia Cardiovascular**. São Paulo: McGraw Hill, 2007.

CAPÍTULO 5

CAPÍTULO 5

Sistema Respiratório

Este Capítulo tem como objetivo ensinar o papel do Sistema Respiratório na manutenção da homeostasia, através do fornecimento de oxigênio ao (e remoção de gás carbônico do) sangue. Começaremos nosso estudo descrevendo as características da árvore respiratória e os mecanismos responsáveis pela entrada e saída de ar dos pulmões, ou seja, a mecânica respiratória. Em seguida, discutiremos como é feita a troca de oxigênio e gás carbônico entre o ar contido nos pulmões e o sangue que circula por estes, bem como o mecanismo de transporte desses gases pela corrente sanguínea. Por fim, discutiremos o mecanismo de regulação da respiração, fundamental para a manutenção da concentração sanguínea de oxigênio e gás carbônico em níveis adequados para a manutenção da homeostasia e, consequentemente, da vida.

Moacir Serralvo Faria

5.1 Mecânica Respiratória

Você viu durante o estudo do Sistema Cardiovascular que, para a sobrevivência das células do corpo humano, é importante que o fluxo sanguíneo artério-venoso transporte oxigênio (O_2) até os capilares que estão em contato com o meio interno e, ao mesmo tempo, remova do meio interno os restos de metabolismo das células, como o gás carbônico (CO_2). Portanto, é muito importante que o O_2 seja constantemente fornecido ao sangue e, ao mesmo tempo, o CO_2 seja constantemente removido do sangue. Pois bem, a principal função do sistema respiratório é justamente essa: fornecer O_2 ao sangue e remover CO_2 do sangue, ou seja, realizar a hematose.

5.1.1 A árvore respiratória

Antes que a hematose possa ser realizada, porém, é preciso primeiramente que algumas etapas sejam cumpridas. Em primeiro lugar, o ar atmosférico precisa ser transportado por um longo trajeto (que nós chamamos de árvore respiratória ou vias respiratórias) até os locais onde a hematose possa, de fato, ocorrer. Note, portanto, que a hematose não ocorre ao longo de toda a árvore respiratória, mas em locais específicos, chamados de alvéolos. Vamos primeiro estudar a composição da árvore respiratória.

A árvore respiratória começa no nariz, passando pela faringe, laringe e traqueia (figura 5.1). A traqueia se divide em dois brônquios principais, direito e esquerdo, os quais entram nos pulmões

direito e esquerdo, respectivamente. À medida que penetram mais profundamente nos pulmões, cada brônquio principal vai se ramificando em vários brônquios menores e mais curtos, dando origem aos bronquíolos terminais, os quais terminam nos alvéolos pulmonares. Toda a árvore respiratória é constituída de músculo liso e um epitélio interno secretor de muco. A traqueia e os brônquios também possuem aneis cartilaginosos que conferem estabilidade ao calibre dessas regiões.

Ao longo de toda a árvore respiratória, a hematose só ocorre nos alvéolos pulmonares. Portanto, toda a árvore respiratória, com exceção dos alvéolos, funciona apenas como via de condução e preparação do ar. Mas, que preparação é essa? Bem, o ar precisa ser filtrado, ou seja, limpo de impurezas e sujeiras que possam estar contidas no ar atmosférico. A filtração é feita por pelos localizados no nariz e por cílios que revestem toda a árvore respiratória. A secreção de muco também tem uma função protetora porque ajuda a reter partículas de sujeira, podendo ser eventualmente eliminado através da tosse. Além de ser filtrado, o ar também é aquecido e umedecido até chegar aos alvéolos.

Figura 5.1 - A árvore respiratória.

À medida que o ar vai entrando pela árvore respiratória, vai encontrando regiões de calibres (diâmetros) cada vez menores, começando pelo nariz, faringe, laringe, traqueia, brônquios principais, passando por várias gerações de brônquios e, finalmente, pelos bronquíolos.

À medida que passa por essas regiões de calibre cada vez menor, o ar vai sofrendo atrito contra as paredes da árvore respiratória, a qual lhe impõe certa resistência para entrar e sair dos pulmões. Em condições normais, essa resistência não causa nenhuma dificuldade

para a nossa respiração. Entretanto, em condições patológicas, existe uma região que oferecerá uma grande resistência à passagem de ar, dificultando bastante a respiração. Essa região são os bronquíolos. Os bronquíolos têm calibre menor que os brônquios, são revestidos internamente por músculo liso e, além disso, não possuem aneis cartilaginosos. Por influência de determinadas substâncias, o músculo liso dos bronquíolos pode se contrair, deixando-os com calibre ainda menor e oferecendo maior resistência (dificuldade) para que o ar possa chegar aos alvéolos.

Você já deve ter ouvido falar em pessoas que têm asma e sofrem com isto. Os asmáticos costumam ter alergia a algumas substâncias, tais como poeira, perfumes, pelos de animais e pólen. Uma vez tendo inalado tais substâncias, os asmáticos podem ter suas crises broncoconstritoras desencadeadas, gerando grande dificuldade para inspirar e expirar.

O que acontece com os asmáticos é que a resistência que os bronquíolos oferecerão à passagem do ar ficará muito maior, justamente porque a inalação de pêlo de animais, por exemplo, vai “irritar” muito o músculo liso dos bronquíolos, fazendo com que o calibre dos mesmos fique ainda menor e por isso a pessoa ficará com muita dificuldade para respirar.

5.1.2 A mecânica respiratória

O processo da respiração implica em transportar o ar de fora dos pulmões até os alvéolos e, em seguida, trazer de volta o ar que está nos alvéolos para fora dos pulmões. Nossa respiração é caracterizada por essa constante entrada e saída de ar dos pulmões. Mas, como o ar que está fora dos pulmões chega até os alvéolos? E mais: como o ar que está nos alvéolos é levado para fora dos pulmões?

Bem, para que o ar chegue até os alvéolos é preciso que os pulmões sofram uma expansão. Por outro lado, para que o ar saia dos alvéolos é preciso que os pulmões sofram uma retração. De um modo geral, esse processo de expansão e retração dos pulmões é denominado de mecânica respiratória.

A mecânica respiratória envolve os mecanismos através dos quais os pulmões sofrem expansão, para que estes possam encher-se de ar (processo chamado de inspiração), e retração, para expulsar o ar contido em seu interior (processo chamado de expiração).

Pois bem, mas como os pulmões sofrem expansão para que possamos inspirar o ar? E mais, como os pulmões sofrem retração para que possamos expirar o ar?

Para entender como isso acontece, você deve saber que os pulmões estão dentro da caixa torácica, que é constituída pelas costelas, por dois tipos de músculos esqueléticos que prendem uma costela à outra, chamados de músculos intercostais internos e externos, e por outro músculo esquelético que forma a base da caixa torácica, chamado de diafragma (figura 5. 2).

Resumindo, a caixa torácica é formada pelas costelas e por três tipos de músculos esqueléticos (os intercostais internos, os intercostais externos e o diafragma).

Existe também uma membrana chamada ***pleura***, que reveste os pulmões por fora e, ao mesmo tempo, reveste a caixa torácica por dentro. O espaço entre as duas pleuras é preenchido pelo líquido pleural. E qual a importância disso?

*A membrana que reveste os pulmões por fora é chamada **pleura visceral**, já aquela que reveste a caixa torácica por dentro é chamada **pleura parietal**.*

A importância da pleura e do líquido pleural reside no fato de que, quando a caixa torácica é expandida, os pulmões, por estarem presos a ela pela pleura, expandem-se também. Por outro lado, quando a caixa torácica se retrai, os pulmões também se retraem. Portanto, se os pulmões vão se expandir ou se retrair, vai depender da caixa torácica. Fica clara essa ideia para você?

Mas, você deve estar se perguntando: O que faz a caixa torácica se expandir e retrair para que os pulmões possam também se expandir e retrair, respectivamente?

Bem, a resposta é que a caixa torácica se expande ou retrai porque alguns músculos específicos que a formam se contraem. Tais músculos são denominados, no seu conjunto, de músculos respiratórios (figura 5.3), mas podem também ser subdivididos em

músculos inspiratórios (aqueles que expandem a caixa torácica) e músculos expiratórios (aqueles que retraem a caixa torácica).

Os músculos respiratórios são controlados pelo centro respiratório, localizado na região do tronco encefálico. O centro respiratório envia potenciais de ação aos músculos respiratórios para que estes

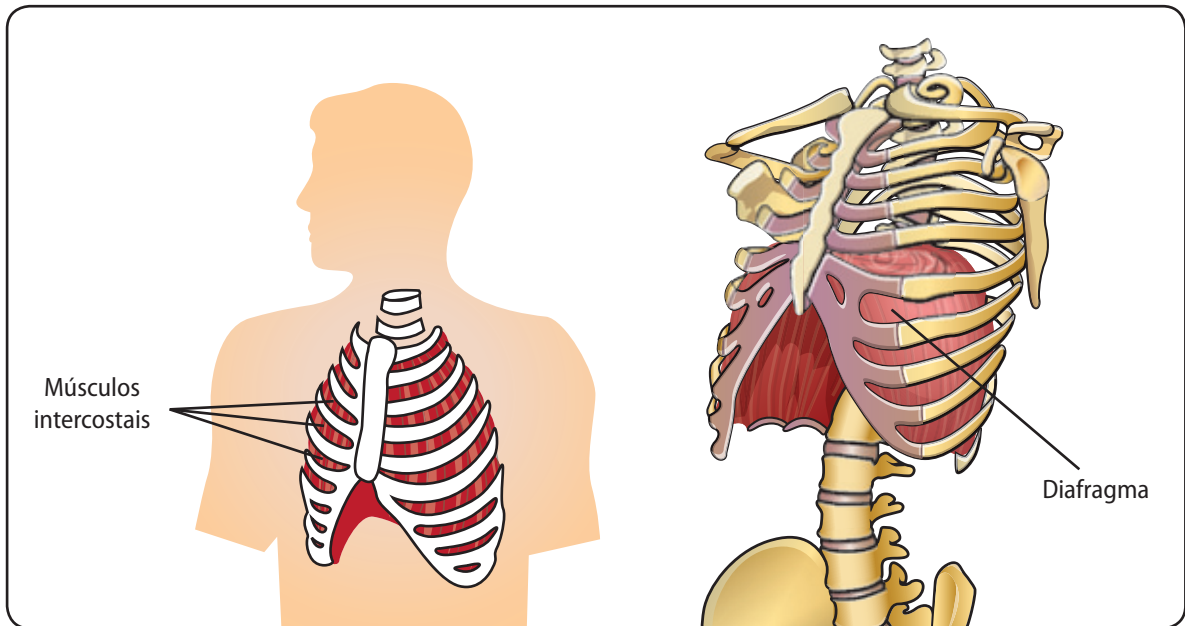



Figura 5.2 - A caixa torácica é formada pelas costelas, pelos músculos intercostais e pelo diafragma.

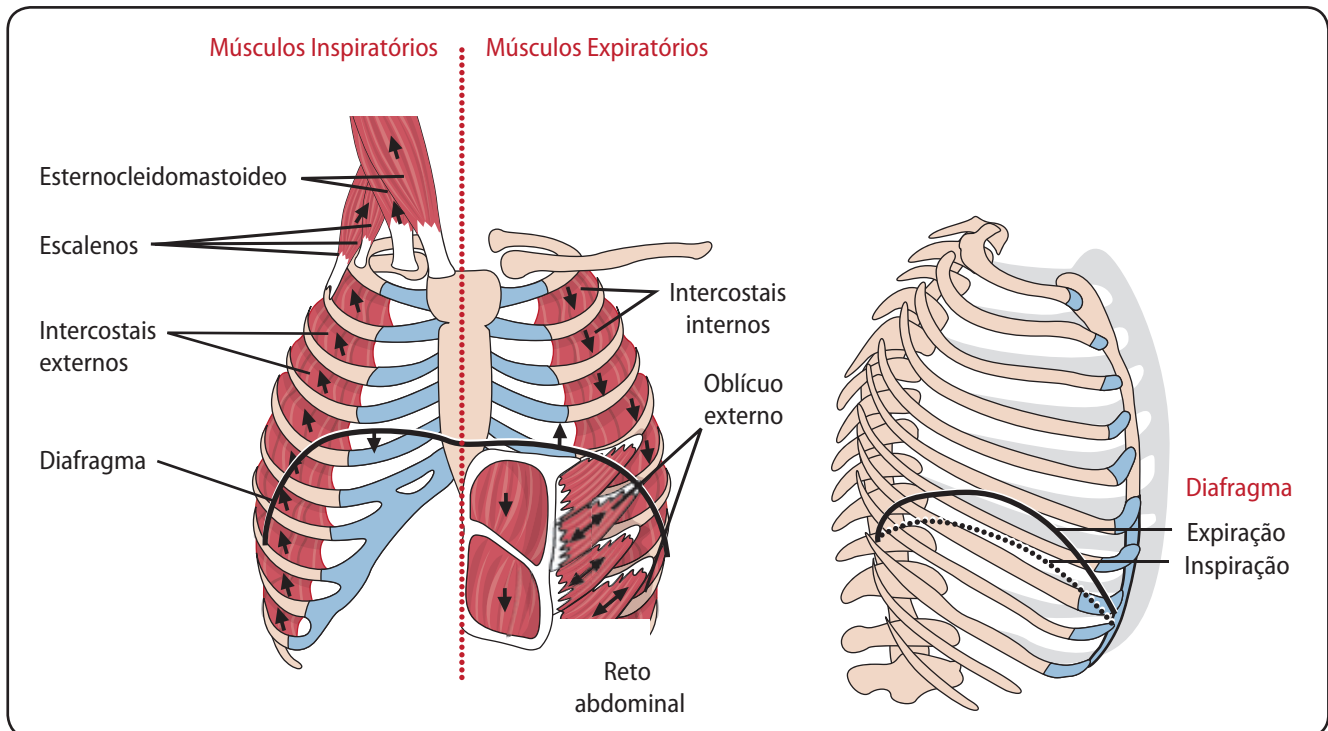



Figura 5.3 - Os músculos inspiratórios e expiratórios.

possam se contrair, e, consequentemente, expandir ou retrair a caixa torácica, dependendo do tipo de músculo respiratório que está sendo ativado pelos potenciais de ação. Portanto, o centro respiratório regula a nossa respiração controlando os músculos que fazem a expansão ou retração da caixa torácica. Por exemplo, quando ocorre ativação do centro respiratório, ocorre estimulação dos músculos intercostais externos, que contraem, tracionando (puxando) as costelas para cima, o que aumenta o diâmetro da caixa torácica.

Para que você possa visualizar melhor essa expansão (ou o aumento do diâmetro) da caixa torácica, promova uma inspiração bem profunda e suave. Inspire todo o ar que você puder. Observe como a sua caixa torácica aumenta, expande-se, à medida que você está inspirando. Percebeu? Então, o que você vivenciou é a consequência da contração dos seus músculos intercostais externos. Com certeza os seus pulmões também se expandiram, também sofreram um aumento no seu diâmetro, proporcional ao aumento do diâmetro da sua caixa torácica.

A ativação do centro respiratório também estimula outro músculo, que por sua vez ajuda a expandir os pulmões. É o diafragma, que separa a caixa torácica do **abdome**, e que está localizado na base dos pulmões.

Abdome
Parte do tronco localizada entre o tórax e a pelve, onde se aloja a maior parte dos órgãos do Sistema Digestório.

O diafragma também está preso à base dos pulmões pela pleura. Quando o diafragma se contrai, ele se afasta da caixa torácica, em direção ao abdome, levando consigo a base dos pulmões, os quais expandem-se para baixo, também em direção ao abdome. Portanto, a contração do diafragma aumenta a altura da caixa torácica e, conseqüentemente, a altura dos pulmões também.

Perceba que, quando inspiramos, os músculos intercostais externos promovem um aumento do diâmetro da caixa torácica no sentido horizontal (antero-posterior), enquanto a contração do diafragma promove um aumento da caixa torácica no sentido vertical, ou seja, da altura da caixa torácica. Os músculos intercostais externos e o diafragma são denominados músculos inspiratórios, porque promovem a expansão da caixa torácica e,

consequentemente, dos pulmões, o que faz com que o ar entre pela árvore respiratória em direção aos alvéolos.

Para que ocorra a expiração, o centro respiratório precisa parar de estimular os músculos inspiratórios e, ao mesmo tempo, estimular os músculos expiratórios, fazendo com que a caixa torácica sofra retração, o que invariavelmente leva à retração dos pulmões e saída do ar dos alvéolos em direção à atmosfera.

Dois processos levam à retração da caixa torácica e, consequentemente, à expiração. Primeiro, a contração dos ***músculos intercostais internos***, que abaixam as costelas, retraindo a caixa torácica no sentido antero-posterior. Quando a caixa torácica se retrai, ela comprime os pulmões que estavam cheios de ar, fazendo com que o ar saia. Por essa razão, os músculos intercostais internos são denominados músculos expiratórios. Em segundo lugar, o diafragma, que havia se contraído durante a inspiração, relaxa durante a expiração. O relaxamento do diafragma diminui a altura da caixa torácica, o que comprime a base dos pulmões, ajudando-lhes na saída do ar.

Não confunda com os músculos intercostais externos, que são músculos da inspiração!

Tome cuidado neste ponto: embora o diafragma participe tanto da inspiração quanto da expiração, ele é considerado um músculo inspiratório, e não expiratório. Isso se deve ao fato do diafragma ter uma participação ativa (ou seja, ele se contrai) durante a inspiração, e passiva (ou seja, ele apenas relaxa) durante a expiração. Assim, para estabelecer se um músculo é inspiratório ou expiratório, deve-se levar em conta a sua participação ativa no processo. Fique atento(a)!

Quando os pulmões se expandem e retraem, o ar entra e sai pela árvore respiratória, respectivamente. Mas, por quê? Por que a expansão dos pulmões promove a entrada de ar? Por que a retração dos pulmões faz o ar sair da árvore respiratória? Bem, imagine um pulmão com 1 litro de ar no seu interior. Nesse caso, o pulmão possui 1 litro de ar porque o diâmetro e a altura do pulmão são compatíveis com 1 litro de ar. As moléculas de ar que compõem esse 1 litro estão sempre se movimentando e se chocando contra as paredes dos pulmões, ou seja, estão sempre exercendo certa pressão contra as paredes do pulmão. Imagine agora que o ***ar*** que está fora do seu corpo também exerce

Este ar é o ar atmosférico.

uma determinada pressão — o que nós denominamos de pressão atmosférica — contra sua cabeça, seus braços, suas pernas, sua barriga etc., porque, em semelhança ao que ocorre com as moléculas de ar dentro dos pulmões, as moléculas de ar que compõem a atmosfera também estão constantemente se movimentando e se chocando contra a superfície externa do nosso corpo.

Pois bem, vamos imaginar agora que houve a contração dos músculos inspiratórios, determinando um aumento no diâmetro e na altura na altura da caixa torácica, e que isso aumentou, proporcionalmente, o diâmetro e a altura do pulmão. Assim teremos 1 litro de ar ocupando um espaço maior dentro do pulmão, agora expandido. Como você acha que ficaria a pressão do ar no interior dos pulmões (daquele 1 litro) em relação à pressão atmosférica sobre a parte externa do seu corpo? Maior, menor ou igual? Bem, se o pulmão se expandiu, significa que as moléculas que formam aquele 1 litro de ar terão agora que ocupar um espaço bem maior dentro do pulmão. Em outras palavras, as moléculas de ar terão agora um espaço bem maior para se movimentar e se chocar. É como se as moléculas de ar ficassem menos apertadas dentro dos pulmões quando estes sofrem expansão.

Isso faz diminuir a pressão do ar dentro dos pulmões em relação à pressão atmosférica, fora do seu corpo. Portanto, a pressão do ar dentro dos pulmões fica menor em relação à pressão do ar fora dos pulmões. Como o ar tende a se deslocar do local de maior pressão para o local de menor pressão, o ar entrará pelo nariz em direção aos alvéolos. À medida que o ar vai entrando pela árvore respiratória, o volume de ar dentro dos pulmões vai aumentando, a pressão do ar dentro dos pulmões também vai aumentando, e a diferença de pressão entre o interior dos pulmões e a atmosfera vai diminuindo. No final da inspiração, teremos o pulmão expandido, agora com um volume de ar de, por exemplo, 1,5 litros, volume este que determinará uma pressão do ar dentro dos pulmões igual à da atmosférica. Nesse ponto, não haverá mais entrada de ar nos pulmões e será o fim da inspiração.

Durante a expiração, ocorre a contração dos músculos expiratórios e o relaxamento do diafragma, o que promove a retração da caixa torácica. À medida que a caixa torácica se retrai, ela comprime os pulmões, que por sua vez também comprimem o ar contido den-

tro deles. Nesse caso, teremos 1,5 litros de ar para ocupar um espaço cada vez menor dentro dos pulmões. Um espaço menor para acomodar um maior volume de ar (1,5 litros) determina um aumento da pressão do ar dentro dos pulmões em relação à pressão atmosférica. Novamente, o ar tenderá a se deslocar do local de maior pressão (o interior dos pulmões) para o local de menor pressão (a atmosfera, fora do seu corpo), saindo dos alvéolos em direção ao nariz.

É o processo de expiração, que continuará até o momento em que sobrarem novamente 1 litro de ar dentro dos pulmões, determinando uma pressão do ar dentro destes igual à atmosférica. Nesse momento, uma nova contração dos músculos inspiratórios dará início a uma nova inspiração, e assim por diante.

Repare que os mecanismos de expansão e retração da caixa torácica são fundamentais para que o ar possa entrar e sair dos pulmões. Isso se deve ao fato da expansão e retração da caixa torácica induzir expansão e retração dos pulmões de mesma magnitude, o que altera a pressão do ar dentro dos pulmões em relação à pressão atmosférica. Essa diferença de pressão entre o interior dos pulmões e a atmosfera cria as condições necessárias para que o ar possa entrar e sair dos pulmões.

Quando estamos em repouso, ou seja, quando não estamos fazendo nenhuma atividade física, nossa frequência respiratória varia de 12 a 15 vezes por minuto. Prezado(a) aluno(a), procure estudar a mecânica respiratória junto a seus colegas. Troque ideias com eles(as). Façam uma boa discussão. Isso amplificará o seu aprendizado e o aprendizado deles(as) também.

5.2 Troca gasosa e transporte de gases

Nesta seção vamos aprender como ocorre a troca de oxigênio (O_2) e gás carbônico (CO_2) entre o sangue nos capilares pulmonares e os alvéolos pulmonares, processo denominado de hematose (figura 5.4). Também aprenderemos como o O_2 e o CO_2 são transportados pelo sangue.

5.2.1 A troca gasosa entre os alvéolos e o sangue nos capilares pulmonares

Agora, vamos partir do princípio de que o ar já percorreu toda a árvore respiratória, já foi filtrado, aquecido e umidificado, e já chegou aos alvéolos. Considere que os capilares pulmonares estão em íntimo contato com os alvéolos pulmonares. Considere que os alvéolos pulmonares são análogos a saquinhos de papel cheios de ar, com uma parede muito fina e delgada. Considere também que essa parede fina e delgada dos alvéolos está encostada na parede do capilar pulmonar, que também é muito fina e delgada.

Assim, separando o sangue nos capilares pulmonares do ar que está nos alvéolos pulmonares, existe a membrana respiratória ou membrana pulmonar, constituída basicamente de duas membranas muito finas, que são a parede dos capilares pulmonares e a membrana dos alvéolos. É pela membrana respiratória que ocorre a hematose. É importante que a membrana respiratória seja fina porque fica fácil de ser atravessada pelo O_2 e pelo CO_2 durante a hematose.

O processo de hematose implica que o O_2 contido no ar alveolar se deslocará para o sangue nos capilares pulmonares, ao passo que o CO_2 contido no sangue dos capilares pulmonares se deslocará para o ar alveolar para ser expirado (figura 5.4). Repare que o sangue e o ar alveolar estão realizando uma troca, onde o ar alveolar fornece O_2 ao sangue, enquanto o sangue fornece CO_2 ao ar alveolar, daí a denominação troca gasosa. Mas, como esses gases (o O_2 e o CO_2) se deslocam? O que gera esse movimento, esse deslocamento?

Pois bem, o ar que chega aos alvéolos (o ar atmosférico) é rico em O_2 e pobre em CO_2. Por outro lado, o sangue que chega aos capilares pulmonares já percorreu toda a circulação sistêmica e já forneceu O_2 a todas as células do organismo, ao passo que, ao mesmo tempo, já recebeu CO_2 produzido por todas as células do organismo. Portanto, o sangue que chega aos capilares pulmonares é pobre em O_2 e rico em CO_2.

Você percebeu em que contexto a hematose ocorrerá? De um lado da membrana respiratória está o ar alveolar, rico em O_2 e pobre em CO_2, e do outro lado dessa membrana está o sangue, pobre em O_2 e rico em CO_2.

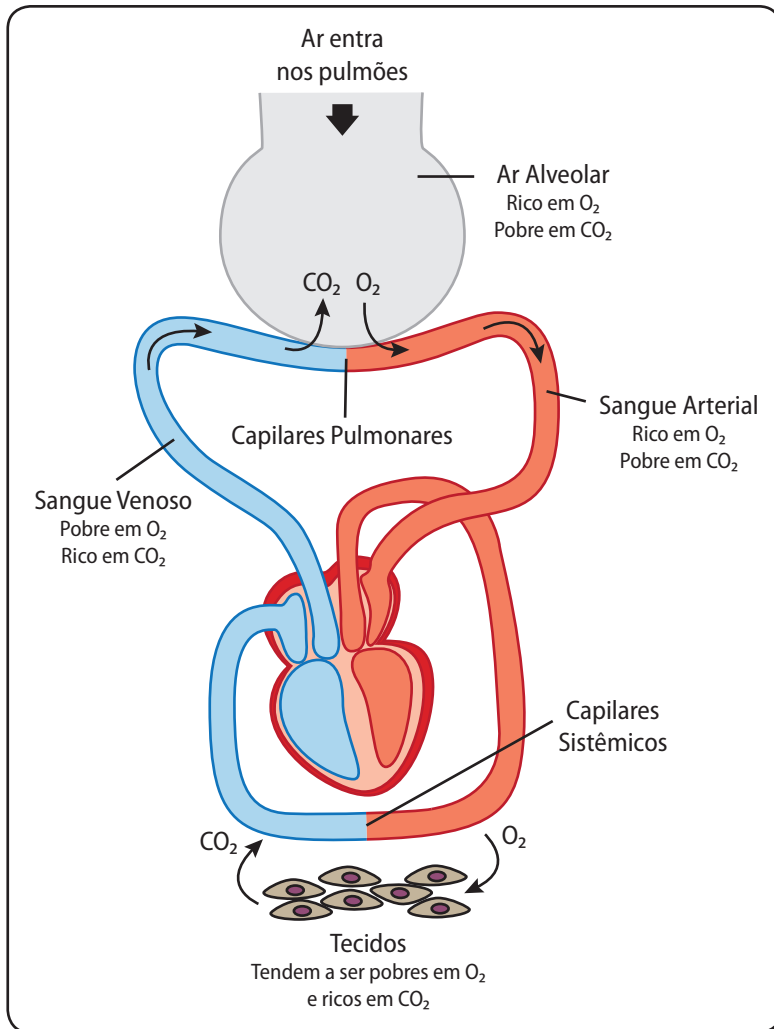



Figura 5.4 - A troca gasosa nos alvéolos pulmonares (hematose).

Reparou que, enquanto o ar alveolar é rico em O_2, o sangue é pobre em O_2? Você também reparou que o ar alveolar é pobre em CO_2, enquanto o sangue é rico em CO_2?

Durante a hematose, o sentido do deslocamento do O_2 e do CO_2 é dado pela diferença de concentração entre os dois lados da membrana respiratória (o ar alveolar de um lado e o sangue do outro). Tanto o O_2 quanto o CO_2 se deslocarão do local de maior concentração para o local de menor concentração. Portanto, quando o sangue passa pelos capilares pulmonares o O_2 se desloca do ar alveolar para o sangue, ao mesmo tempo em que o CO_2 também se desloca do sangue para o ar alveolar.

Assim, quando o sangue deixar os capilares pulmonares em direção às veias pulmonares, estará novamente rico em O_2 e pobre em CO_2 (figura 5.4). Retornando ao coração pelas veias pulmonares, esse sangue será bombeado pelo ventrículo esquerdo através da circulação sistêmica. Em virtude de sua elevada concentração de O_2, esse sangue é considerado um sangue oxigenado, e irá fornecer O_2 a todas as células do organismo. Ao mesmo tempo, é esse mesmo sangue oxigenado que irá remover o CO_2 produzido por todas as células do organismo.

5.2.2 A troca gasosa entre o sangue dos capilares teciduais e o meio interno

Quando o sangue oxigenado chegar aos capilares teciduais encontrará uma situação bem diferente dos pulmões, porque os tecidos normalmente tendem a apresentar baixa concentração

de O_2 e alta concentração de CO_2. E por quê? Porque as células normalmente consomem O_2 do meio interno para sua sobrevivência e, ao mesmo tempo, liberam CO_2 nesse meio. Portanto, quando o sangue oxigenado chegar aos capilares teciduais possuirá uma elevada concentração de O_2 em relação ao meio interno. Por outro lado, esse meio apresentará uma concentração de CO_2 elevada em relação ao sangue.

Você reparou que, quando o sangue oxigenado chegar aos tecidos, estará estabelecida uma nova diferença de concentração dos gases, agora entre o sangue e o meio interno? Assim, uma nova troca de gases ocorrerá, com o sangue perdendo O_2 para o meio interno e, ao mesmo tempo, ganhando CO_2 desse meio. Em virtude dessa nova troca, o sangue que antes estava bem oxigenado torna-se agora novamente pobre em O_2 e rico em CO_2. É esse sangue pobre em O_2 e rico em CO_2 que retornará ao coração pelas veias cavas, e será bombeado, pelo ventrículo direito, através da circulação pulmonar, alcançando novamente os capilares pulmonares, onde nova hematose ocorrerá e o mesmo ciclo se repetirá.

Repare que, do ar alveolar aos tecidos, o O_2 desloca-se sempre no sentido do local de maior concentração para o local de menor concentração, ou seja, do ar alveolar para o sangue e depois do sangue para o meio interno. Repare também que o CO_2 se desloca sempre no caminho inverso, ou seja, do meio interno para o sangue e, depois, para o ar alveolar.

5.2.3 O transporte de oxigênio e gás carbônico no sangue

Para terminarmos esta seção, é importante aprendermos como o O_2 e o CO_2 são transportados pelo sangue através da circulação.

Quando o O_2 atravessa a membrana respiratória e chega ao sangue dos capilares pulmonares, ele se liga a uma proteína localizada dentro das hemácias, chamada hemoglobina. A hemoglobina possui uma elevada afinidade pelo O_2, ou seja, atrai o O_2 com grande facilidade. A molécula de hemoglobina, agora com

o O_2 ligado a ela, recebe o nome de oxiemoglobina, e é dessa forma, ligado à hemoglobina, que o O_2 será transportado pelo sangue a todo o organismo. Ao chegar aos capilares teciduais, a afinidade da hemoglobina pelo O_2 diminui, fazendo com que o O_2 se desligue dela e seja liberado no sangue que circula pelos capilares teciduais. Uma vez desligado da hemoglobina, o O_2 pode agora se deslocar do sangue para o meio interno, como descrito no item 5.2.2. Mas, e o CO_2? Como ele será transportado pelo sangue dos tecidos até os pulmões?

Bem, o CO_2 é transportado pelo sangue de duas formas. Uma pequena parte é transportada ligada à hemoglobina, na forma de carbaminoemoglobina, e a outra na forma de íons bicarbonato. Como visto anteriormente, quando a oxiemoglobina chega aos capilares teciduais, ela perde afinidade pelo O_2, liberando-o no sangue. É nesse momento, então, que o CO_2 se liga à hemoglobina. Porém, a maior parte do CO_2 que chega ao sangue dos capilares teciduais passa por reações químicas e é transformada em bicarbonato. É na forma "disfarçada" de bicarbonato que a maior parte do CO_2 é transportada no sangue (figura 5.5).

Portanto, quando o sangue chegar aos capilares pulmonares, estará transportando CO_2 de duas formas: na forma de carbaminoemoglobina e na forma de bicarbonato. Bem, quando o sangue chega aos capilares pulmonares, a hemoglobina libera o CO_2 e o bicarbonato passa novamente por reações químicas, retornando à forma de CO_2. Uma vez liberado no sangue, o CO_2 imediatamente desloca-se para o ar alveolar, como visto anteriormente. Nesse momento, o O_2 que acabou de se deslocar do ar alveolar para o sangue liga-se à hemoglobina, formando novamente a oxiemoglobina para ser novamente transportado até os tecidos.

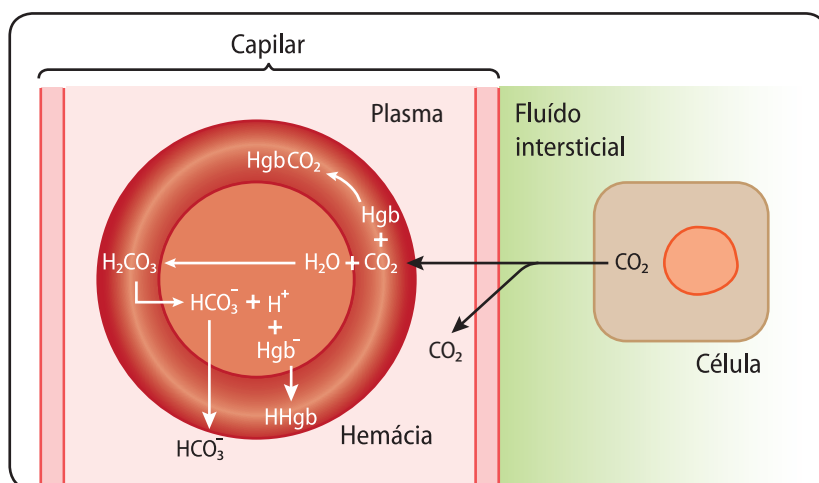



Figura 5.5 - As formas de transporte de CO_2 no sangue. **Hgb** - hemoglobina, **HCO_3^-** - bicarbonato, **$HgbCO_2$** - carbaminoemoglobina. (Adaptado de GUYTON; HALL, 2006)

5.3 Regulação da respiração

Você sabe como é feito o controle da respiração para manter estáveis as concentrações de oxigênio (O_2) e de gás carbônico (CO_2) no sangue? Para entender como esse controle é feito estude com atenção esta Seção. Você aprenderá que o Sistema Sensorial monitora constantemente a quantidade de O_2 e de CO_2 no sangue arterial, bem como a quantidade de CO_2 no líquido cérebro-espinhal, e influencia diretamente o centro respiratório localizado no tronco encefálico. Por sua vez, o centro respiratório é capaz de alterar o nosso padrão respiratório através da estimulação de neurônios motores que inervam os músculos respiratórios.

5.3.1 Por que é importante regular a respiração?

Como você aprendeu na Seção 1.1 do Capítulo 1, manter a homeostasia implica, dentre outras coisas, fornecer constantemente O_2 ao meio interno e, ao mesmo tempo, remover constantemente CO_2 do meio interno. E por que isso?

Nossas células precisam de O_2 para sobreviver e, caso a quantidade de O_2 no meio interno diminua a níveis muito baixos, todas as células do organismo morrerão. Por outro lado, o metabolismo das células gera invariavelmente CO_2, que é liberado no meio interno. Caso a quantidade de CO_2 no meio interno aumente muito, as células também morrerão, porque o acúmulo de CO_2 torna o meio interno muito ácido, o que é tóxico para as células. Assim, considere que o corpo humano é como uma fábrica que consome e produz incessantemente O_2 e CO_2, respectivamente. Portanto, manter as concentrações de O_2 e de CO_2 no sangue em níveis adequados significa manter as concentrações de O_2 e de CO_2 no meio interno em níveis também adequados, ajudando, assim, na manutenção da homeostasia. A respiração é fundamental nesse processo, pois, quando inspiramos, ofertamos O_2 ao sangue e, quando expiramos, removemos CO_2 do sangue.

5.3.2 Mecanismos de controle da respiração

Existem dois tipos de controle da respiração. Um é dito voluntário, porque está sob o controle da nossa vontade. Por exemplo,

você pode aumentar ou diminuir a sua respiração a qualquer momento. Basta ***você querer***. Você pode até interromper voluntariamente a sua respiração por um determinado tempo. Entretanto, esse controle voluntário é limitado. Você pode aumentar ou diminuir a sua respiração o quanto desejar, mas se essas manobras alterarem de forma significativa as concentrações de O_2 e CO_2 no sangue, um segundo mecanismo de controle da respiração passará a atuar, sobrepondo-se ao controle voluntário.

Daí o fato do controle ser voluntário.

Já reparou que, quando você prende a respiração voluntariamente, após algum tempo você sente uma necessidade incontrolável de respirar? Por mais que você queira manter a respiração suprimida, não conseguirá fazê-lo voluntariamente. Se você não respira, ou seja, se você está em apneia, à medida que o tempo passa a concentração de O_2 no sangue é reduzida e a concentração de CO_2 é elevada a níveis críticos. A baixa concentração de O_2 no sangue, conhecida como hipoxemia, e a alta concentração de CO_2 no sangue, chamada de hipercapnia, são potentes estímulos para acionar o segundo mecanismo de controle da respiração, chamado *controle metabólico da respiração*. Portanto, o que obriga você a respirar durante uma apneia prolongada é o controle metabólico da respiração.

O controle metabólico é, sem sombra de dúvidas, o mecanismo mais importante para a regulação da respiração, sendo ativado sempre que a concentração de O_2 no sangue diminui e/ou a concentração de CO_2 no sangue aumenta. Ele é ***involuntário*** e atua 24 horas por dia, garantindo que você não tenha que se preocupar em inspirar e expirar.

Significa que você não tem controle voluntário.

5.3.3 O Mecanismo metabólico de regulação da respiração

Como você aprendeu na Seção anterior, a baixa concentração de O_2 e/ou a alta concentração de CO_2 no sangue são os principais estímulos para a regulação metabólica da respiração. Mas, como o Sistema Nervoso Sensorial detecta a presença de hipoxemia e/ou hipercapnia?

Existem receptores sensoriais (chamados de quimiorreceptores periféricos, doravante *Qp*) localizados nas artérias aorta e carótidas que são especializados tanto na detecção de redução da

concentração de O_2 no sangue quanto na detecção de aumento da concentração de CO_2 ou de íons hidrogênio (H^+) no sangue (figuras 5.6 e 5.8).

> Quando a concentração de CO_2 aumenta, a concentração de H^+ invariavelmente também aumenta, porque o CO_2 reage com água, formando ácido carbônico, o qual fornece H^+ ao meio, acidificando-o.

Figura 5.6 - O controle metabólico da respiração pelos quimiorreceptores periféricos **(Qp).**

Esses *Qp* monitoram constantemente o nível de O_2 e CO_2/H^+ no sangue arterial. A partir desses receptores tem origem o axônio do neurônio sensorial que se dirige ao tronco encefálico, mais especificamente ao bulbo, onde está localizado o centro respiratório. O neurônio sensorial faz então sinapse excitatória com os corpos celulares dos neurônios do centro respiratório. Por sua vez, os neurônios do centro respiratório enviam axônios para os músculos inspiratórios e expiratórios da caixa torácica (se for necessário, releia a seção 5.1, que trata dos músculos respiratórios).

Acompanhe pela figura 5.6 que, quando a concentração de O_2 diminui e/ou a concentração de CO_2/H^+ aumenta no sangue arterial, ocorre ativação dos *Qp*, que enviam potenciais de ação até os neurônios do centro respiratório, no bulbo. Uma vez estimulados pelos neurônios sensoriais, os neurônios do centro respiratório enviam potenciais de ação que estimulam os músculos respiratórios na caixa torácica, o que resulta em ***estimulação da respiração***. Com o aumento da inspiração do ar atmosférico até os alvéolos pulmonares, ocorre fornecimento de O_2 ao sangue e eliminação da hipoxemia. Ao mesmo tempo, com o aumento da expiração do ar, ocorre eliminação do CO_2 que estava no sangue e eliminação da hipercapnia e, conseqüentemente, da acidez gerada pela

Aumento na freqüência e na amplitude da respiração.

elevada concentração de H^+. Uma vez eliminada a hipoxemia e/ou a hipercapnia, os *Qp* não são mais estimulados e, por sua vez, não estimulam mais o centro respiratório. Se o centro respiratório não é mais estimulado, a respiração, que estava aumentada durante a hipoxemia/hipercapnia, retorna ao seu valor normal.

Líquido cérebro-espinhal
Fluido aquoso que ocupa o espaço subaracnóideo e envolve todo o SNC, o qual permanece totalmente submerso no LCE.

Outro aspecto muito importante para a regulação da nossa respiração é a concentração de CO_2/H^+ no líquor ou **líquido cérebro-espinhal** (LCE). A função primordial do LCE é a proteção mecânica do sistema nervoso central (SNC), porque forma um tipo de amortecimento líquido entre o SNC e o sistema ósseo. Porém, o LCE também é muito importante para a regulação da respiração, porque banha a região do bulbo no tronco-encefálico. E qual a importância disso?

O bulbo contém um agrupamento de neurônios que possuem quimiorreceptores (chamados de quimiorreceptores centrais, ou *Qc*) que são sensíveis ao aumento da concentração de CO_2/H^+ no LCE (figura 5.7). Esses *Qc* estão em contato com o LCE. No seu conjunto, delimitam uma área no bulbo chamada de *zona quimiossensível*. Essa designação é utilizada para indicar que os neurônios que contêm os *Qc* delimitam uma "zona" que é sensível ao aumento da concentração de CO_2 ou à acidez gerada pelo acúmulo de H^+ (figura 5.7).

Figura 5.7 - A produção de H+ no líquido cérebro-espinhal estimula os quimiorreceptores centrais (**Qc**), que ativam o centro respiratório (**CR**) para aumentar a respiração.

Mas, de onde vem o CO_2 encontrado no LCE?

É simples. Temos aproximadamente 100 bilhões de neurônios que constantemente consomem O_2 da circulação cerebral. O CO_2 produzido por esses 100

bilhões de neurônios é liberado, parte na circulação cerebral, parte no LCE. Assim, quando a concentração de CO_2 no LCE aumenta, ou quando ocorre acidez no LCE, os *Qc* da zona quimiossensível são estimulados e geram potenciais de ação que estimulam o centro respiratório e, conseqüentemente, a respiração. Como a estimulação da respiração diminui a concentração de CO_2 no sangue, ocorre igualmente diminuição da concentração CO_2/H^+ no LCE, cessando assim a estimulação dos *Qc*, o que normaliza a respiração (figuras 5.7 e 5.8).

Figura 5.8 - Resumo do controle metabólico da respiração. **Qc** - quimiorreceptores centrais, **Qp** - quimiorreceptores periféricos e **CR** - centro respiratório.

Prezado(a) aluno(a), como você pôde perceber, regular a respiração significa ajustar a oferta de O_2 e a remoção de CO_2 de acordo com as necessidades do organismo. Por exemplo, quando fazemos uma atividade física o consumo de O_2 pelas células aumenta bastante (o que tende a diminuir a concentração de O_2 no sangue), ao mesmo tempo em que a produção e liberação de CO_2 no meio interno também aumentam bastante (o que tende a aumentar a concentração de CO_2 no sangue). Nesse caso, é importante que a nossa respiração seja estimulada proporcionalmente à demanda de O_2 e à produção de CO_2.

Se assim for, as concentrações de O_2 e CO_2 no sangue permanecerão constantes, apesar do elevado consumo de O_2 e produção de CO_2 provocados pelo exercício físico. Assim, a oferta de O_2 pela inspiração e a excreção de CO_2 pela expiração devem ser sempre proporcionais ao consumo de O_2 e à produção de CO_2 pelas células.

Resumo

O corpo humano consome e produz incessantemente oxigênio (O_2) e gás carbônico (CO_2), respectivamente. Como tanto a falta de O_2 quanto o acúmulo de CO_2 levam à morte celular, é muito importante que o O_2 seja constantemente fornecido ao sangue e, ao mesmo tempo, o CO_2 seja constantemente removido do sangue.

A função do sistema respiratório é fornecer O_2 ao sangue e remover CO_2 do sangue.

A respiração implica em trazer o ar atmosférico, rico em O_2, para dentro dos pulmões, e posteriormente levá-lo de volta à atmosfera, agora rico em CO_2.

O processo de entrada do ar nos pulmões é chamado de *inspiração* e o processo de retirada de ar dos pulmões é chamado de *expiração*.

Durante a inspiração, o centro respiratório estimula os músculos inspiratórios localizados na caixa torácica, os quais promovem a expansão da caixa torácica. Essa expansão expande também os pulmões, permitindo a entrada do ar atmosférico até os alvéolos pulmonares.

Durante a expiração, o centro respiratório deixa de estimular os músculos inspiratórios e passa a estimular os músculos expiratórios, que promovem a retração da caixa torácica. Essa retração induz à retração dos pulmões e, conseqüentemente, à saída do ar em direção à atmosfera.

Uma vez que o ar encontra-se nos alvéolos pulmonares, dá-se início à hematose, que corresponde à troca de O_2 e CO_2 entre o ar alveolar e o sangue nos capilares pulmonares. O princípio para tal troca é a diferença de concentração de O_2 e de CO_2 entre o ar alveolar e o sangue nos capilares pulmonares, onde o ar alveolar fornece O_2 ao sangue, enquanto o sangue fornece CO_2 ao ar alveolar. Uma vez no sangue, o O_2 (ligado à hemoglobina) é transportado aos tecidos, enquanto o CO_2 é transportado dos tecidos aos capilares pulmonares na forma de bicarbonato e ligado à hemoglobina.

A respiração é controlada com o objetivo de manter as concentrações de O_2 e CO_2 no sangue, em níveis adequados para a

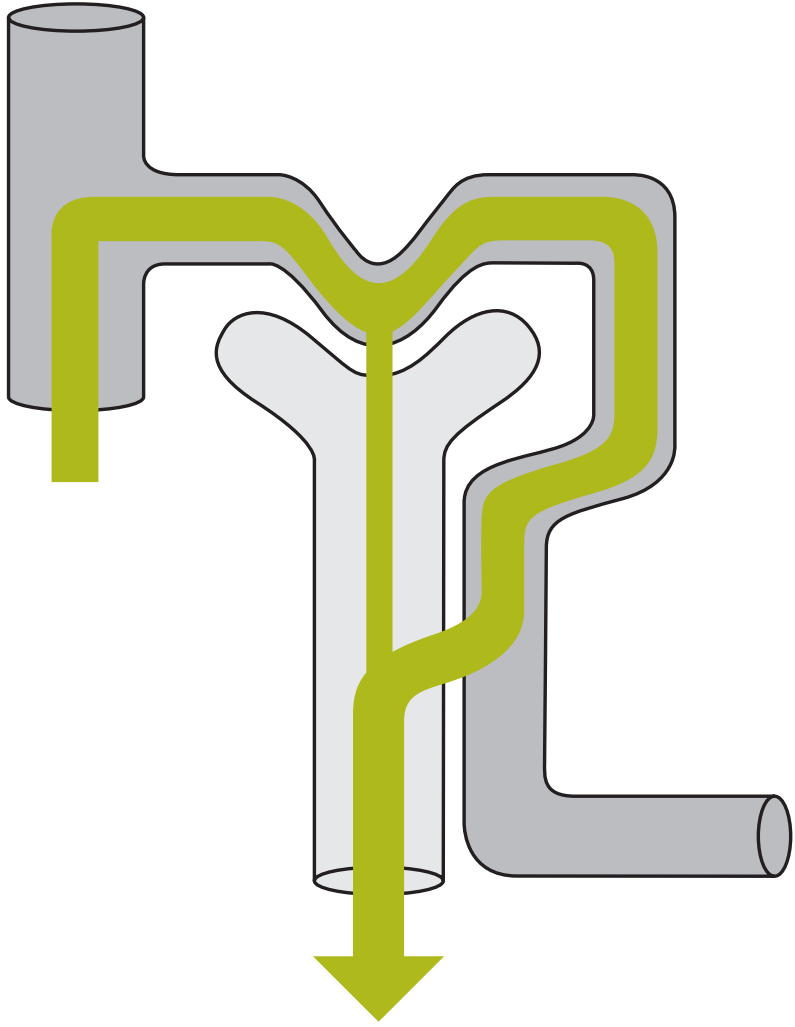
sobrevivência das células. A queda da concentração de O_2 e/ou o aumento da concentração CO_2 no sangue é detectada por quimiorreceptores periféricos localizados na aorta e nas carótidas, os quais estimulam o centro respiratório. Esse centro estimula a respiração e, conseqüentemente, a oferta de O_2 ao sangue e a remoção de CO_2 do sangue. O aumento da concentração de CO_2/H^+ no líquido cérebro-espinhal é detectado por quimiorreceptores centrais, que também estimulam o centro respiratório, aumentando a respiração e, conseqüentemente, a diminuição da concentração de CO_2 no líquido cérebro-espinhal.

Referências

COSTANZO, Linda S. **Fisiologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

LEVY, Mathew N.; KOEPPEN, Bruce M.; STANTON, Bruce A. **Fundamentos de Fisiologia**: Berne & Levy. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

CAPÍTULO 6

Fisiologia Renal

Até agora, você teve a oportunidade de entender como os diversos órgãos contribuem para a manutenção homeostática de nosso organismo. Dentre eles, você viu que o Sistema Digestório contribui para a obtenção de nutrientes e água, e para a eliminação de produtos de excreção. Já os pulmões permitem as trocas, entre nosso corpo e o meio ambiente, de gases e de calor.

Neste Capítulo, você estudará como os rins também contribuem para as trocas com o meio ambiente, em especial controlando a perda ou a conservação de água e eletrólitos, fundamentais para a manutenção do meio interno, em condições compatíveis com a sobrevivência.

Cristina Maria Henrique Pinto

6.1 Introdução ao estudo da fisiologia renal e filtração glomerular

6.1.1 As principais funções dos rins

Em linhas gerais, os rins têm como função principal a manutenção do meio interno, regulando o equilíbrio entre a quantidade de água e de íons inorgânicos (íons sódio, cloreto e potássio).

Controlando o equilíbrio entre a quantidade de água e de sal (equilíbrio hidrossalino), os rins contribuem não apenas para a manutenção do volume e da osmolaridade sanguíneos, mas também, e por consequência, da pressão arterial.

Também, são os rins que controlam, juntamente com o Sistema Digestório, a quantidade de cálcio e magnésio, dentre outras substâncias dissolvidas no plasma e fundamentais para a manutenção da vida.

O plasma é um dos componentes do sangue e é composto por água, eletrólitos, nutrientes, produtos metabólicos, vitaminas, gases e proteínas. Repare que ele não contém os *elementos figurados,* ou seja, as células sanguíneas e plaquetas. É possível separar o plasma através da centrifugação, processo que faz com que os elementos mais pesados (as células sanguíneas e as plaquetas) fiquem no fundo do recipiente e o plasma fique em cima, formando o que chamamos de sobrenadante, e que corresponde a cerca de 55% do volume total do sangue.

Se por um lado os pulmões eliminam os gases voláteis produzidos durante o metabolismo celular, os rins excretam os gases fixos (ácidos não-voláteis tais como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido úrico e corpos cetônicos), contribuindo assim para a regulação das concentrações de ácidos e bases presentes no sangue, ou seja, regulação do pH sanguíneo dentro de uma faixa de normalidade. Vale lembrar que os rins são também órgãos endócrinos que secretam hormônios importantes, tais como o Calcitriol, a Renina, a Eritropoetina, dentre outros.

Finalmente, não poderíamos deixar de mencionar os rins como responsáveis pela excreção de substâncias derivadas do metabolismo celular e que não podem permanecer em nosso organismo, assim como também são responsáveis pela excreção de substâncias que ingerimos voluntariamente (p. ex. medicamentos ou drogas) ou involuntariamente (substâncias que estão contidas nos alimentos, mas que não têm valor nutricional). Tais substâncias, se não forem excretadas, poderão se acumular no organismo, produzindo efeitos tóxicos. Chamamos tais substâncias de **xenobióticos**.

Xenobiótico
Do grego *xeno* (estranho), e *biótico* (de vida), substância estranha ao organismo.

Então, você já deve ter percebido que a urina que produzimos 24 horas por dia é muito mais do que um líquido que contém produtos de excreção. Ela representa, na verdade, o resultado final de processos renais complexos e que merecem nossa devida atenção. Observação importante: embora tenhamos dois rins, como ambos possuem a mesma função, eventualmente e quando pertinente, nos referiremos a eles no singular.

6.1.2 Revisão da anatomia, perfusão arterial e drenagem venosa renais

Para entendermos como o rim funciona, é fundamental termos em mente a sua anatomia, bem como sua irrigação sanguínea e drenagem venosa. Isto porque todos os mecanismos renais de manipulação do líquido extracelular dependem da íntima relação entre as células e seu meio circundante, o interstício. Recomendamos que você revise as características morfológicas do rim (sua anatomia e histologia) nas disciplinas correspondentes. Por ora, podemos revisar aqui os aspectos mais importantes.

Os rins são órgãos da cavidade abdominal, retroperitoneais e situados entre as vértebras T12 e L3. Na margem medial de cada rim (o hilo), entram e saem estruturas que formam o pedículo renal, dentre elas a artéria e veia renais, o ureter, os vasos linfáticos e os nervos (figura 6.1). Repare que a artéria renal tem sua origem na aorta abdominal e, portanto, o rim é irrigado (ou perfundido) por um grande volume de sangue a cada minuto (aproximadamente 1.400 litros por dia) e com uma pressão arterial maior do que qualquer outro órgão. A figura 6.2 ilustra simplificadamente o trajeto percorrido pelo sangue através dos vasos renais.

6.1.3 O néfron e o aparelho justaglomerular

O néfron é a unidade funcional do rim. Isto representa que todas as modificações que nosso plasma sofre ao passar pelo rim são, na verdade, modificações ocorridas quando o plasma passa pela estrutura tubular que é o néfron. Como cada rim possui 1 milhão de néfrons, se quisermos saber *como* o rim funciona, é necessário entender, antes de mais nada, como o néfron funciona. O néfron, basicamente, é uma estrutura tubular (figuras 6.3A e 6.3B) dividida por regiões morfofuncionais diferenciadas: a cápsula de Bowman (CB, ou cápsula glomerular), o túbulo contorcido proximal (TCP), a ***alça de Henle*** (AH), o túbulo contorcido distal (TCD) e o ***ducto coletor*** (DC). Embora um único DC receba em torno de 10 TCD, funcionalmente não há como desconsiderá-lo quando o néfron é estudado.

A AH (ou alça néfrica) possui a porção fina descendente, a porção fina ascendente e a porção espessa também ascendente.

O DC é formado pelo DC cortical, o DC medular externo e o medular interno.

Além das diferenças morfológicas tubulares já citadas, grande parte da função do néfron é devida às diferenças de localização dessas regiões no parênquima renal. Repare, na figura 6.1, que a CB, o TCP e o TCD estão localizados exclusivamente na região mais externa do parênquima renal, chamada região cortical renal, já a AH e o DC localizam-se tanto na região cortical quanto na região mais profunda renal que é a região medular renal. Da mesma maneira, temos os capilares peritubulares, originados da arteríola eferente e que circundam o néfron tanto na região cortical quando na região medular, formando a *vasa recta* ou os *vasos retos* (figuras 6.1B e 6.2). Quando a AH ascendente espessa alcança a região cortical, dirige-se às arteríolas aferente e eferente, passa entre as

Para ilustrar a relação entre o DC e os TCD, imagine um galho ou ramo de um arbusto com dez folhas, onde a parte central do galho ou ramo é um DC, e as folhas são os TCD de 10 néfrons.

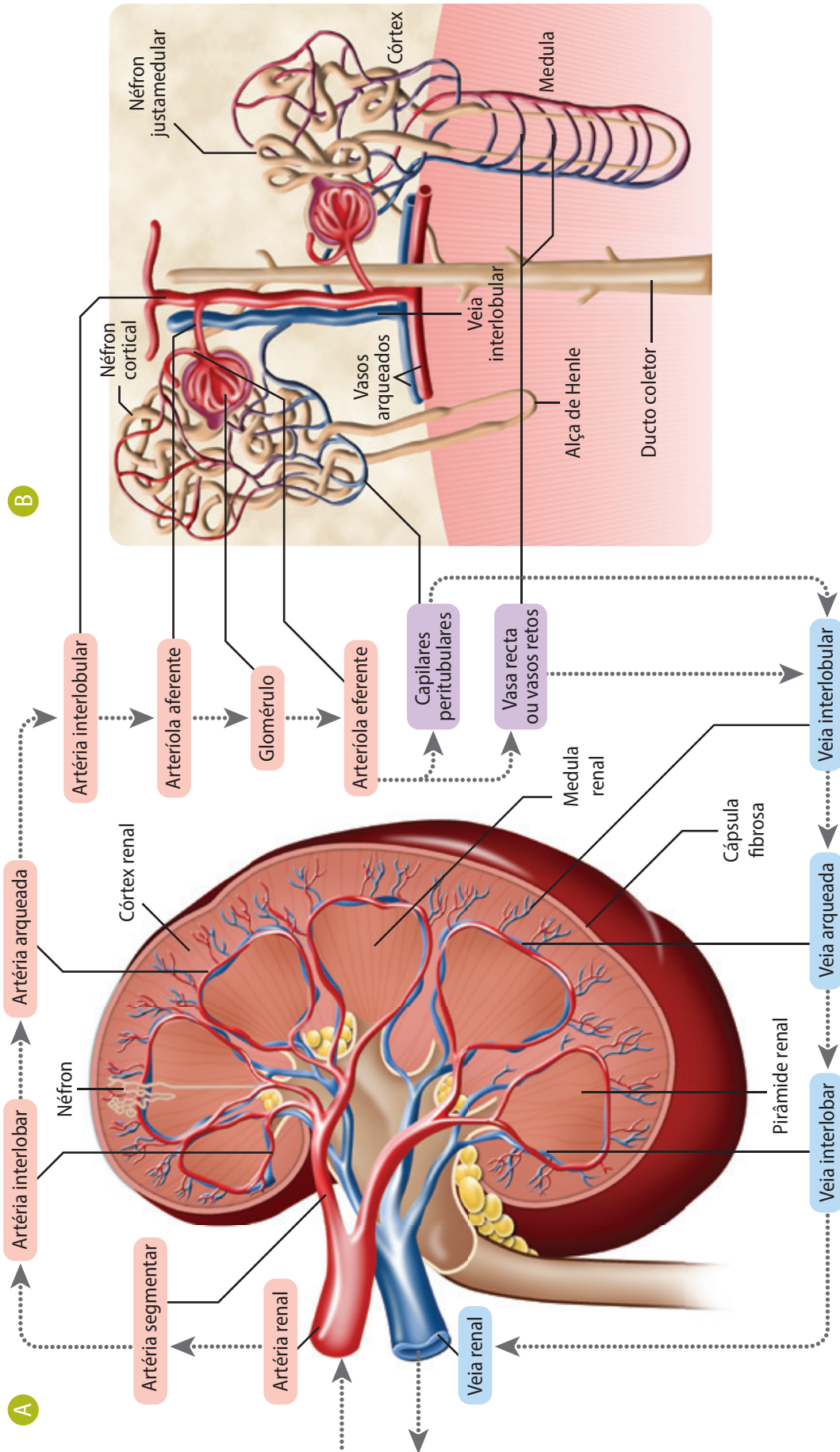



Figura 6.1 - (A) As principais características morfológicas renais e (B) a relação entre o néfron e os capilares peritubulares. (Adaptado de MCKINLEY, O'LOUGHLIN, 2002)

Figura 6.2 - Esquema simplificado dos vasos sanguíneos renais e o trajeto (setas) do sangue, desde sua entrada no hilo renal através da artéria renal (que dará a origem à artéria lobar) até sua saída para a veia renal, advindo da veia lobar.

Figura 6.3 - (A) Os principais segmentos do néfron e suas localizações nas camadas cortical, medular interna e medular externa renais; (B) As relações entre os capilares peritubulares (inclusive a *vasa recta*) e o néfron. (Adaptado de SULLIVAN, 2002)

mesmas e dá origem ao TCD. Esta porção inicial do TCD possui células tubulares modificadas que formam a ***mácula densa***. A porção da AF que entra em contato com a MD possui células granulares, modificadas a partir de músculo liso (chamadas células justaglomerulares e secretoras de renina) e, entre as arteríolas aferente e eferente, existe um grupo de células chamadas mesangiais. A MD do TCD, as células justaglomerulares da AF e as células mesangiais extraglomerulares formam o aparelho justaglomerular (figura 6.4A).

As células da mácula densa (MD) são sensíveis à osmolaridade do líquido presente na luz do TCD, e regulam o diâmetro da arteríola aferente (AF) e a secreção de renina, um hormônio renal secretado pelas células justaglomerulares presentes na AF.

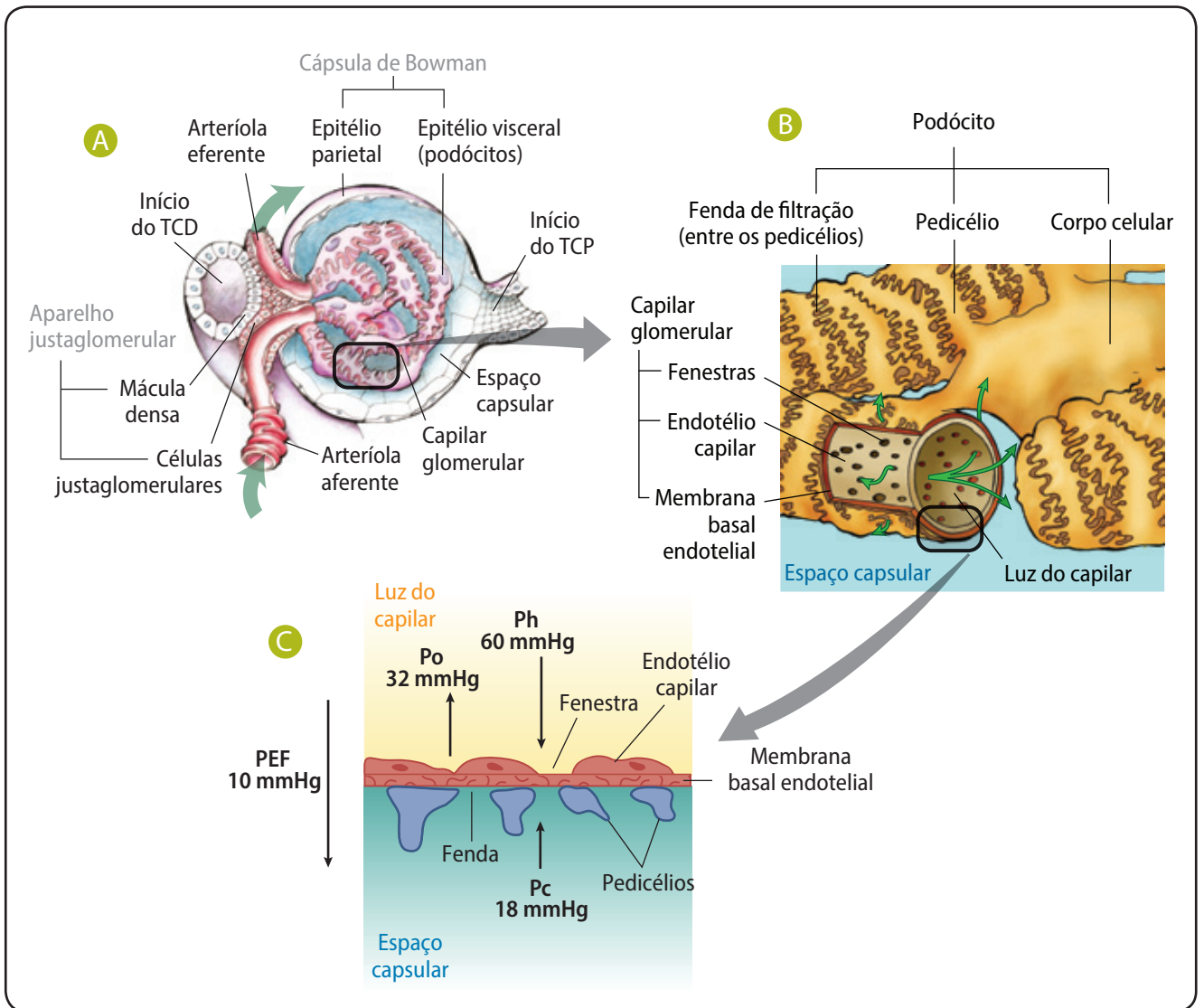



Figura 6.4 - Em (A), é possível observar o corpúsculo renal e o aparelho justaglomerular. Em (B), está ilustrada a membrana de filtração que é formada pelo endotélio vascular (fenestrado), pela membrana basal endotelial e pelas fendas de filtração dos podócitos. As forças de Starling, determinantes da pressão efetiva de filtração (PEF) são ilustradas em (C). **Ph** - pressão hidrostática glomerular; **Pc** - pressão hidrostática capsular; **Po** - pressão coloidosmótica. (Adaptado de POCOCK; RICHARDS, 2006 e SALADIN, 2002)

6.1.4 Os mecanismos renais de manipulação do plasma

Como vimos, os rins regulam a quantidade de água e eletrólitos no organismo. Para que isso seja possível, uma amostra do sangue (na verdade, do plasma) passa pelos rins e, enquanto percorre os néfrons, é manipulada de acordo com a necessidade do organismo. Caso seja importante poupar algum componente dessa amostra, este será retido e devolvido para o sangue ou, ao contrário, caso haja a necessidade de eliminar alguma substância, esta não será devolvida ao plasma e, portanto, será eliminada. Mas, como tudo isso é possível? Isto é possível graças aos 3 mecanismos básicos de manipulação do sangue pelos rins: a filtração glomerular, a secreção e a reabsorção tubulares.

Observe a figura 6.5 e verifique que, quando o sangue chega ao glomérulo através da arteríola aferente, parte dele (cerca de 20%) extravasa para o interior da CB e segue em direção ao TCP. Esse primeiro processo é chamado de *filtração* e ocorre graças à existência de um gradiente de pressão favorável ao extravasamento do sangue e à existência de uma membrana ***semipermeável*** que separa o sangue do interior da CB.

Essa membrana é semipermeável, porque permite a passagem apenas das substâncias dissolvidas no plasma, exceto proteínas.

Os 80% restantes de sangue que passaram pelo glomérulo e que não foram filtrados continuam seu trajeto através da arteríola eferente e voltam a entrar em contato com o néfron através dos capilares peritubulares. Isso permite que o néfron retire substâncias que eventualmente não foram filtradas e que precisam ser excretadas. Esse segundo processo é chamado *secreção*, isto é, uma substância sai do capilar peritubular, difunde para o epitélio tubular do néfron e é transportada (ou *secretada*) para a luz do túbulo. Geralmente, uma substância que foi secretada não é mais reabsorvida e, portanto, é excretada, mecanismo este preferencial para a excreção de drogas e catabólitos (ou xenobióticos).

Figura 6.5 - Os mecanismos renais de manipulação do plasma: (1) filtração glomerular, (2) reabsorção e (3) secreção tubulares e (4) excreção urinária. (Adaptado de SULLIVAN, 2002)

O terceiro processo de manipulação do sangue pelos rins é a *reabsorção tubular*, a qual permite que a maior parte do que foi filtrado seja retirada da luz tubular e retorne aos **capilares peritubulares**. Repare que a reabsorção tem o sentido inverso da secreção tubular: substâncias que precisam ser preservadas são retiradas do filtrado que passa nos túbulos renais, atravessam o epitélio tubular e, por difusão, alcançam os capilares peritubulares. Daí, são devolvidos à grande circulação pelo Sistema Venoso Renal. Então, somente as substâncias que forem filtradas, secretadas **e não reabsorvidas** serão excretadas.

Para se ter uma idéia da magnitude da reabsorção tubular basta lembrarmos que os 2 rins filtram cerca de 180 L de plasma por dia. Como nossa excreção urinária é de cerca de 1,5 L, o que acontece com os demais 178,5 L? Obviamente, se nós não os excretamos, é porque eles retornaram ao nosso organismo, ou seja, foram reabsorvidos.

Então, os rins são capazes de manipular diferentes substâncias de variadas maneiras (a figura 6.6 ilustra esses fenômenos). Nos próximos subcapítulos veremos como isso acontece.

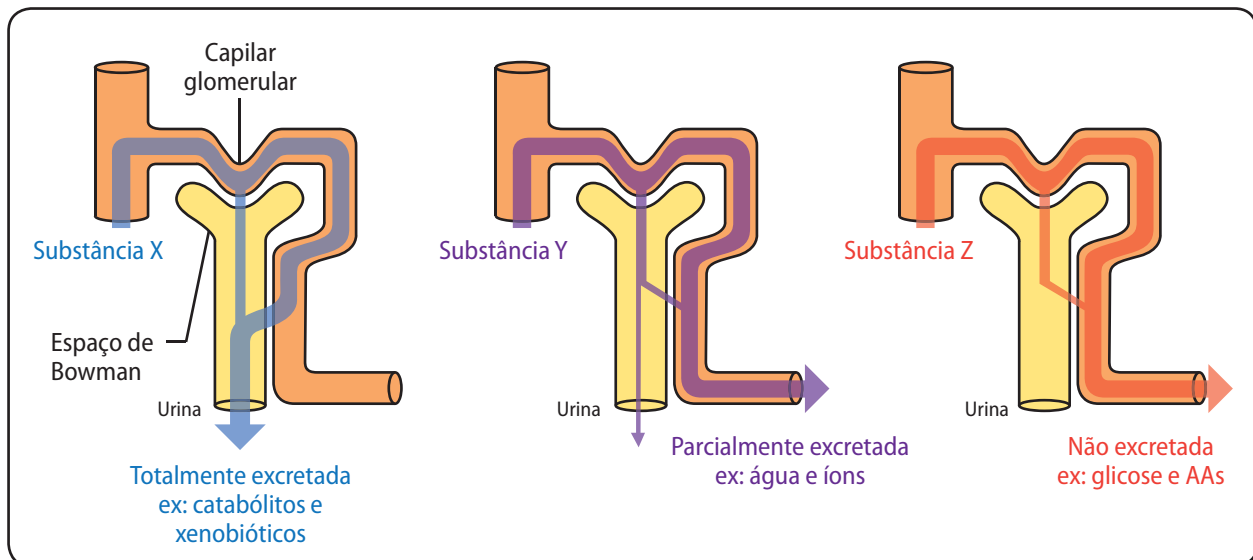



Figura 6.6 - Diferentes substâncias que passam pelo néfron podem ser manipuladas de diferentes maneiras. **Substância X:** além de ser filtrada é também secretada pelos túbulos e é totalmente excretada (isto acontece com diversos catabólitos e xenobióticos), depurando totalmente o sangue. **Substância Y:** embora seja livremente filtrada, não é totalmente excretada pois parte dela é reabsorvida (como a água e diversos íons). **Substância Z:** é livremente filtrada, totalmente reabsorvida e, consequentemente, não é excretada (isso ocorre com substâncias vitais como a glicose e os aminoácidos). (Adaptado de VANDER et al., 2001, p. 511)

6.1.5 A filtração glomerular e os mecanismos reguladores

A filtração glomerular (FG) ocorre basicamente graças à existência de dois fatores: a) permeabilidade seletiva da membrana (que separa o sangue dos capilares glomerulares do interior da CB); b) existência de uma pressão favorável ao extravasamento de

parte desse sangue. A membrana de filtração é formada pelo endotélio vascular glomerular (que é do tipo fenestrado), pela membrana basal, que reveste o endotélio, e pelos ***podócitos***, células que formam o epitélio visceral da CB (figura 6.4 B).

*Essas células ganharam esse nome porque possuem projeções de sua membrana celular semelhantes a pés (do grego **podo** = pé + **cito** = célula). Na verdade assemelham-se mais a dedos e se entrelaçam, envolvendo os capilares glomerulares individualmente, mas permitindo a passagem de água e solutos por espaços existentes entre estes prolongamentos, chamados de fendas de filtração.*

Resumindo, a membrana de filtração é *permeável* graças à presença de fenestras endoteliais, da membrana basal endotelial e das fendas de filtração, e é *seletiva* porque somente substâncias capazes de passar através da membrana de filtração é que serão de fato filtradas. Além da permeabilidade seletiva, temos que considerar a existência de uma superfície disponível para a filtração, e esta, por se tratar de uma característica física, é relativamente constante. Por isso, ela é representada como a *constante de filtração* ou k_f, cujo valor estimado para o ser humano é aquele em torno de 12,5ml/min.mmHg, ou seja, os dois rins filtram cerca de 12,5ml de plasma por minuto para cada 1mmHg de pressão exercida na parece do capilar glomerular.

Então, se existe permeabilidade seletiva, quais são as substâncias normalmente filtradas?

Basicamente, *todas* as substâncias dissolvidas no plasma são filtradas, exceto a maioria das proteínas plasmáticas. Isto ocorre porque a membrana basal, rica em glicoproteínas, possui carga negativa e, portanto, repele grandes ânions tais como as proteínas plasmáticas. Então, o filtrado que chega à CB é muito semelhante ao plasma, exceto pela ausência de proteínas plasmáticas.

Outro fator fundamental que determina a filtração glomerular é a força ou pressão que permite a passagem dessas substâncias do interior do capilar glomerular para o interior da CB. Essa pressão favorável à filtração glomerular é aquela existente no interior do glomérulo, criada pelos batimentos cardíacos (pressão arterial) e que chamaremos aqui de pressão hidrostática (Ph), já que é dada pela pressão do líquido no interior do capilar glomerular.

O valor dessa variável é apenas estimado em humanos, mas, devido a experimentos com outras espécies de mamíferos, acredita-se que seja em torno de 60 mmHg. Então, graças a essa Ph de 60 mmHg, cerca de 20% de plasma que circulam nos capilares glomerulares extravasam para o interior da CB e seguem em direção ao

TCP; porém, à medida que ocorre a filtração glomerular, o líquido filtrado que preenche a CB exerce uma força contrária à essa filtração. Como essa força é também determinada pela presença de líquido, ela é também chamada de pressão hidrostática (porém, *pressão hidrostática da CB*) ou, simplesmente, *pressão capsular* (Pc) e é estimada, em humanos, na ordem de 18 mmHg.

Lembre que o filtrado não contém as proteínas plasmáticas! Então, à medida que parte do plasma é filtrada, as proteínas que estavam contidas neste volume de plasma ficam retidas no glomérulo. Essas proteínas não filtradas exercerão uma *força oncótica* ou *pressão coloidosmótica* (Po) que desfavorecerá a filtração à medida que o plasma for sendo filtrado.

Enquanto as proteínas que não foram filtradas permanecerem no capilar glomerular e a filtração plasmática continuar, essas proteínas exercerão uma força contra a filtração devido a sua Po, estimada para o ser humano em cerca de 32 mmHg. A Ph, a Pc e a Po são chamadas também de Forças de Starling e, juntas, determinam a pressão efetiva de filtração glomerular (PEF, em mmHg). Porém, elas se relacionam da seguinte maneira: a Ph favorece a filtração, enquanto a Pc e a Po a desfavorecem (figura 6.4C). Podemos representar esta relação da seguinte maneira: PEF = Ph – (Pc + Po).

Considerando-se os valores anteriormente citados, temos que a PEF = 60 – (18 + 32) = 10 mmHg, ou seja, o que determina que 20% do plasma extravase do glomérulo para a CB é a pressão hidrostática resultante no interior do glomérulo, cujo valor é em torno de 10 mmHg. A partir do conhecimento dos valores do k_f e da PEF, podemos agora estimar o volume de filtrado formado pelos 2 milhões de néfrons na unidade de tempo da seguinte maneira: a taxa de filtração glomerular (ou TFG) é o produto entre o k_f e a PEF, ou seja, TFG = k_f . PEF, ou TFG = 12,5 ml/min.mmHg x 10 mmHg = 125,0 ml/min. Isto quer dizer que os dois rins formam, por minuto, 125 ml de filtrado.

Isoladamente, a informação de que nossos dois rins formam 125 ml de filtrado a cada minuto não parece impressioná-lo(a), não é mesmo? Então, vamos fazer alguns cálculos para avaliar melhor a função renal? Em primeiro lugar, calcule o volume filtrado

por hora (multiplique 0,125 L por 60 min) e você obterá a quantidade de 7,5 L de filtrado formados por hora. Agora, multiplique este valor por 24 e você verá que nossos dois milhões de néfrons, juntos, formam em média 180 L de filtrado por dia! Já começa a ficar interessante, não é mesmo?

No entanto, lembre-se que estes 180 L filtrados representam "apenas" 20% (ou 1/5) de todo o plasma que passou pelos glomérulos. Para você ter uma idéia do volume de plasma que circula em nossos dois rins em 24 horas, multiplique 180 L por 5 e você obterá: 900 L! Mas, se quisermos saber o volume de *sangue* que passa pelos rins por dia basta lembrarmos que o plasma corresponde a 55% do volume sangüíneo e então veremos que nossos dois rins recebem, por dia, cerca de 1.400 L de sangue! Finalmente, você vai se perguntar: como os rins filtram 180 L de plasma por dia se o volume de plasma de um indivíduo normal de 70 kg não passa de 3 L? Pense no que isto representa e verá que todo o nosso plasma é filtrado, pelos dois milhões de néfrons, cerca de 60 vezes por dia! Agora sim, temos a verdadeira dimensão do funcionamento renal!

Mas, para que a filtração ocorra de maneira adequada e na quantidade ideal para nosso organismo, ela deve ser mantida em níveis relativamente constantes. Repare que a variável a ser controlada é a Ph, pois as demais Forças de Starling (a Pc e a Po) são derivadas desta. Além disso, a Ph varia de acordo com as necessidades do organismo e independentemente da função tubular renal, pois a Ph é determinada pela pressão arterial sistêmica (PA).

Se a PA variar, a PEF sofrerá variação e, consequentemente, a quantidade de filtrado formado será alterada, o que nem sempre é desejável. Portanto, além dos mecanismos extrínsecos aos rins, devem existir mecanismos reguladores intrínsecos para minimizar o impacto da variação da pressão arterial sistêmica no funcionamento renal. Esses mecanismos intrínsecos envolvem as arteríolas aferentes e eferentes (mecanismo miogênico) e os túbulos renais (mecanismo de retroalimentação túbulo-glomerular). A seguir são descritos os mecanismos intrínsecos e extrínsecos da regulação da filtração glomerular.

Os mecanismos de autorregulação da TFG

Os mecanismos autorreguladores da filtração glomerular mais importante são aqueles que envolvem a arteríola aferente (AF), já que é esta que recebe o sangue que chega aos rins e com uma pressão hidrostática arteriolar mais elevada do que em qualquer outro órgão (em torno de 60 mmHg).

Como você já deve saber, as arteríolas possuem células musculares lisas que, quando estiradas, se contraem e, consequentemente, diminuem a luz arteriolar mantendo seu diâmetro relativamente constante. Esse mecanismo de contração pode ser próprio da musculatura lisa da arteríola quando ela é distendida, mas também pode ser induzido por substâncias químicas de origem parácrina, endócrina ou neurócrina.

Então, caso a arteríola seja distendida por um aumento da pressão em sua luz, ela contrairá e manterá essa contração no que chamamos de *tônus arteriolar*. Essa contração pode ser devida à propriedade do músculo liso que, quando distendido, se contrai, mas também pode ser induzida por substâncias vasoconstritoras liberadas nas vizinhanças. Pois bem, normalmente, quando a arteríola aferente (AF) recebe o sangue que chega sob uma certa pressão, ela é distendida e, em resposta, contrai tonicamente. Essa contração é proporcional à pressão que força sua distensão e garante que o sangue chegue ao glomérulo com uma Ph relativamente constante (em torno de 60 mmHg), mesmo que a PA aumente perifericamente.

Caso haja uma queda da PA, a pressão na AF também será menor e, consequentemente, será menor a sua distensão e o seu tônus. Com um tônus menor, a contração da AF será proporcionalmente menor, ela relaxará e terá seu diâmetro aumentado, permitindo que mais sangue chegue ao glomérulo e restabelecendo, assim, pelo menos temporariamente e até certo ponto, a Ph glomerular. Isto, eventualmente, manterá a filtração glomerular relativamente constante. Porém, repare que estas respostas são em função de um aumento ou diminuição da PA, cuja regulação é independente do funcionamento renal.

Se houver uma queda acentuada da pressão arterial sistêmica devida, por exemplo, a uma desidratação moderada, será interessante ao organismo minimizar a perda de água. Diante dessa situação, os rins deverão diminuir a TFG e, paralelamente, diminuir a formação urinária aumentando a reabsorção do filtrado. Já no caso de um aumento da PA, a grande contribuição renal será o aumento da excreção urinária, graças à menor reabsorção tubular de água e eletrólitos. Então, repare que não é necessário o aumento da TFG, pois uma maior oferta de filtrado poderá perturbar os mecanismos tubulares de reabsorção renal.

Esse mecanismo de autorregulação da TFG através da contração ou relaxamento da AF se dá pelo mecanismo *miogênico* (do grego *mys, myós* = músculo, e do grego *génesis*, pelo latim *genese* = origem, geração) e tem sua origem nas propriedades da musculatura lisa da AF, mas também pode ser consequência ser consequência de quanto filtrado está sendo produzido.

Caso haja uma variação significativa na quantidade de filtrado reabsorvido nos primeiros segmentos do néfron (no TCP e na AH ou *néfron proximal*), será deflagrado o *mecanismo de retroalimentação túbulo-glomerular* (também intrínseco) que envolve a percepção da presença de mais ou menos solutos no filtrado pelas células da mácula densa do aparelho justaglomerular (reveja a figura 6.4A). Este é um mecanismo complementar ao mecanismo miogênico.

Considere um aumento da PA onde a resposta miogênica ainda não tenha sido suficiente para restabelecer a TFG ideal. Nesse caso, a Ph estará aumentada e, consequentemente, a TFG também. Com o aumento da oferta de filtrado já no TCP e na AH, espera-se que a reabsorção seja ligeiramente diminuída (devido ao excesso de oferta de substâncias) e que haverá uma maior quantidade de NaCl no filtrado quando este passar pela mácula densa do TCD. Sabe-se que as células da mácula densa podem ser consideradas quimiorreceptoras sensíveis à quantidade de NaCl dissolvido no filtrado. Em nosso exemplo, como a TFG e o fluxo do filtrado no néfron proximal estão aumentados, a reabsorção de NaCl está

menos eficaz no néfron proximal, a MD será estimulada e liberará vasoconstritores que atuarão na AF.

Assim, o aumento do tônus da AF (pelo mecanismo miogênico e pela presença do vasoconstritor) diminuirá a TFG. Consequentemente, o fluxo no TCP e o na AH serão restabelecidos (veja esquema na figura 6.7). Repare que este mecanismo deve atuar simultaneamente e de maneira complementar ao mecanismo miogênico.

Figura 6.7 - Representação esquemática do mecanismo de retroalimentação túbulo-glomerular da regulação da TFG no aumento da PA. (Adaptado de SALADIN, 2002)

Porém, tanto o reflexo miogênico quanto o mecanismo de retroalimentação túbulo-glomerular são ineficazes na queda da PA, a qual é acentuada não apenas porque a quantidade de sangue a chegar ao glomérulo depende da Ph, mas também porque, nesta situação, predominarão as *influências extrínsecas* aos rins. Os rins são inervados pelo *Sistema Nervoso Autônomo Simpático (SNS),* que provocará a vasoconstrição arteriolar renal, tanto aferente quanto eferente em caso de diminuição da PA.

Dessa maneira, a TFG diminuirá e o mecanismo miogênico será sobrepujado pela ativação do SNS e, portanto, será ineficaz. Além da quantidade de filtrado ser menor na queda da PA, este passará mais lentamente pelo TCP e AH, terá sua reabsorção aumentada (por motivos que serão vistos adiante) e, consequentemente, sua osmolaridade estará diminuída, parando de estimular as células da MD, que por sua vez deixarão de liberar vasoconstritores. Porém, como o tônus do SNS será predominante, tanto o reflexo miogênico quanto o mecanismo de retroalimentação túbulo-glomerular serão ineficazes.

6.2 Funções do néfron proximal

Como vimos anteriormente, nossos dois rins filtram cerca de 20% do plasma que chega aos 2 milhões de néfrons, num total de

cerca de 180 L filtrados por dia. Como excretamos, em média, 1,5 L de urina por dia, tem-se que os 178,5 L restantes retornaram ao sangue, ou seja, foram reabsorvidos ao longo dos túbulos dos 2 milhões de néfrons. Porém, cada um desses segmentos manipula o filtrado de maneira bastante distinta um do outro. Em termos de quantidade, é sabido que 65% do que é filtrado já são reabsorvidos no TCP! Isto equivale a reabsorver, em 24 horas, 117 L de filtrado!

Os demais 35% serão reabsorvidos da seguinte maneira: na AH, em torno de 15%; no TCD, 5%; e os demais 15% poderão ser reabsorvidos na porção final do TCD e no DC. Repare que mencionamos "poderão" porque a reabsorção de determinadas substâncias nesses últimos segmentos é *facultativa*, ou seja, depende da presença de hormônios.

Mas, como explicar que 65% de filtrado já serão reabsorvidos no TCP? Apenas a diferença da pressão coloidosmótica (Po) entre o filtrado e o sangue dos capilares peritubulares não justifica tamanha capacidade reabsortiva. Logo, isso só pode ser devido às propriedades do epitélio tubular, certo? Isto mesmo! As células do TCP são muito parecidas com as células da mucosa do intestino delgado. Uma das grandes semelhanças é a presença das microvilosidades na membrana apical, bem como de mecanismos celulares especializados que permitem a reabsorção de substâncias que normalmente não devem ou não podem ser excretadas na urina.

Muitos desses mecanismos são até mesmo exclusivos do TCP, não ocorrendo em nenhuma outra porção do néfron. Como já visto na disciplina de *Histologia*, a membrana apical (ou luminal) das células do TCP possui dobras chamadas de microvilosidades (ou microvilos), que aumentam em até 20 vezes o contato da membrana apical com o filtrado no TCP.

Além disso, as membranas basal e lateral funcionam como uma membrana única, chamada membrana basolateral, que aumenta o contato da célula com o interstício. Ainda, entre as células do TCP existem as *junções firmes* que permitem a reabsorção intercelular (ou paracelular) de água e alguns íons da luz tubular para o interstício na presença de gradiente favorável. Finalmente, é notável a presença de grandes quantidades de mitocôndrias, indicando a existência de transporte ativo através das membranas.

Então, graças a estas adaptações é que o TCP possui essa capacidade de reabsorver 65% do que é normalmente filtrado. Porém, como explicar tamanha atividade reabsortiva se praticamente não há gradiente osmótico entre o filtrado e o sangue?

Lembre-se que não há limitação para a filtração, exceto para as proteínas plasmáticas. Como a Po contribui muito pouco para a osmolaridade sanguínea (que varia entre 280 e 290 mOsm (miliosmóis)), podemos considerar que apenas a diferença de Po entre o filtrado e os capilares não justifica a ocorrência de tamanha atividade reabsortiva. Somente se considerarmos a existência de mecanismos celulares transportadores, capazes de criar gradiente osmótico, é que podemos imaginar como o TCP desempenha seu papel fundamental na fisiologia renal.

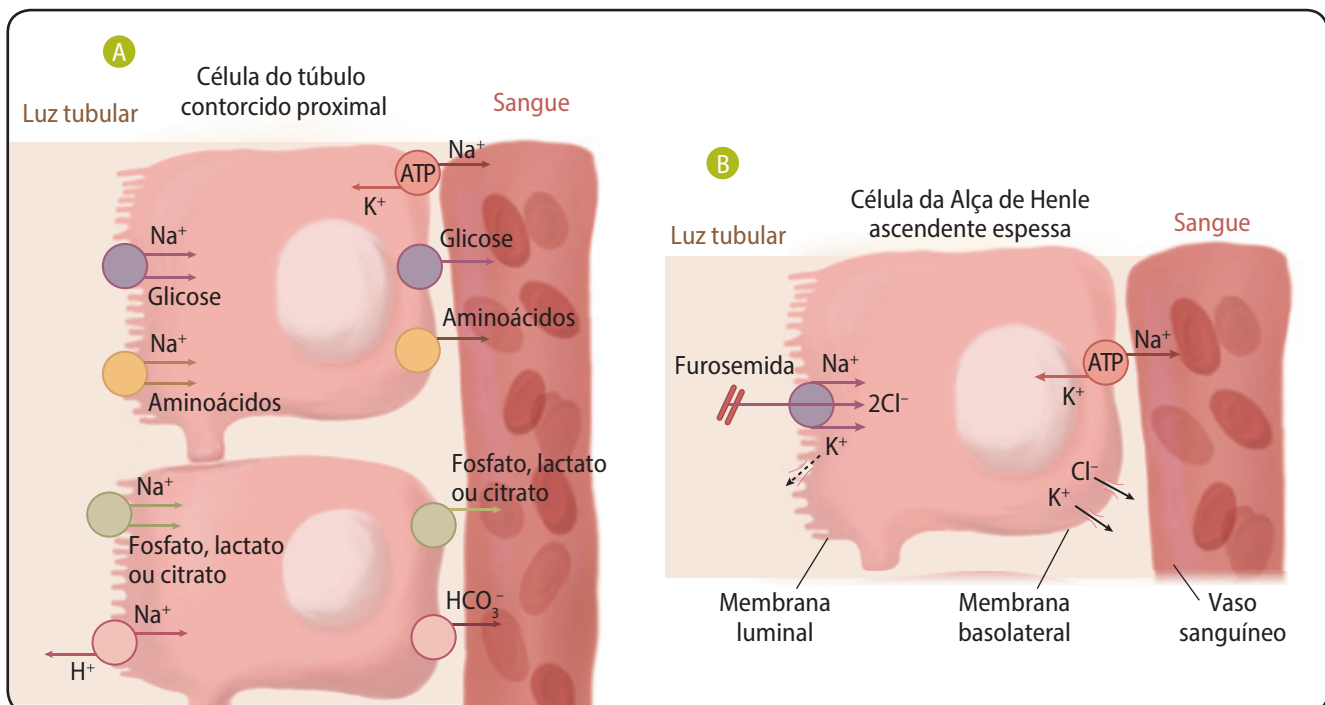
Então, a partir de agora, veremos como as principais substâncias contidas no filtrado são manipuladas pelos túbulos renais. Comecemos com a captação, pelos capilares peritubulares, de substâncias presentes no interstício peritubular.

Isto é possível somente pelo processo de difusão, isto é, somente substâncias que estão em maior concentração no interstício difundirão para os capilares, ou seja, se houver um gradiente osmótico favorável.

Então, surge uma pergunta: como é possível manter esse gradiente osmótico favorável à difusão de substâncias do interstício para os capilares? Talvez repondo cada uma dessas substâncias que são levadas pelo sangue? Faz sentido, não é mesmo!

Mas, como é possível repor essas substâncias? Elas terão que vir de algum outro lugar, por exemplo, de dentro da células vizinhas à essa região do interstício, certo? Mas, de que maneira substâncias são capazes de sair de dentro de uma célula para o interstício, mesmo em gradiente osmótico desfavorável? Na verdade, elas são retiradas por transportadores de membrana e às custas de ATP. O verdadeiro "motor" para o transporte da maioria das substâncias no néfron é o mecanismo trocador dos íons sódio (Na^+) e íon potássio (K^+) pelas bombas Na^+/K^+ ATPásicas presentes em grande número na membrana basolateral de todas as células tubulares do néfron. Então, como as bombas Na^+/K^+ ATPásicas retiram

constantemente Na^+ (com consumo de ATP) de dentro das células para o interstício, mesmo que estes difundam para os capilares peritubulares, mais íons Na^+ tomarão seus lugares. Quanto ao K^+, embora este seja trocado pelo Na^+, deve-se observar que a membrana basolateral possui canal de K^+ e que haverá diferença de gradiente criada pela bomba Na^+/K^+ ATPásica, assim o K^+ difundirá de volta ao interstício. Então, graças à existência de bombas Na^+/K^+ ATPásicas nas membranas basolaterais e à perfusão sanguínea constante será gerado um gradiente eletroquímico que permitirá, direta ou indiretamente, a difusão da maioria das substâncias presentes no filtrado, inclusive o próprio Na^+ e o K^+. Para ilustração, consulte as figuras 6.8A e 6.8B.

Uma das substâncias que os rins não excretam, devido à sua importância no metabolismo celular, é a glicose. A glicose é transportada através da membrana apical, por transportadores específicos que a co-transportam com o Na^+. Uma vez dentro da célula a glicose difundirá para o interstício e, ato contínuo, para os capilares peritubulares. De maneira semelhante, mas graças a outros tipos de transportadores de membrana, são reabsorvidos os

Figuras 6.8 - Principais mecanismos transportadores de solutos, presentes nas células do túbulo contorcido proximal (A) e da Alça de Henle (B). (Adaptado de SALADIN, 2002)

aminoácidos e o lactato, também fundamentais para nosso organismo. Dessa maneira, a glicose, os aminoácidos e o lactato são 100% reabsorvidos no TCP, ou seja, em condições normais nem mesmo a AH recebe tais substâncias (Figura 6.8A).

Mecanismos de secreção tubular também são acoplados à atividade das bombas Na^+/K^+ ATPásicas basolaterais. O TCP secreta íon hidrogênio, ou seja, o H^+ difunde de dentro da célula para a luz tubular graças à existência de um mecanismo trocador (ou de contra-transporte) acoplado ao Na^+. Devido à secreção de H^+ para o fluido do TCP, ocorre uma ligeira acidificação do pH, favorecendo a reabsorção do tampão sanguíneo mais importante, o íon bicarbonato (HCO_3^-). Além disso, existe uma enzima anidrase carbônica (AC) nos microvilos, favorecendo ainda mais a difusão de HCO_3^- da luz tubular para a célula através da formação de água e gás carbônico. A reação já nos é conhecida, mas será descrita aqui: $HCO_3^- + H^+ \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$. Repare, contudo, que ocorrerá um aumento de CO_2 dentro da célula, o que favorecerá a reação contrária, ou seja, a formação de $HCO_3^- + H^+$.

Assim, o H^+, secretado por mecanismo trocador acoplado ao Na^+ na membrana luminal, retorna para o líquido tubular. O HCO_3^-, co-transportado com o Na^+ na membrana basolateral, chega ao interstício e é devolvido ao sangue. Então, repare que a secreção de H^+ pelo TCP contribui para a manutenção do pH sanguíneo, não pela excreção deste íon mas sim por favorecer a reabsorção de cerca de 80% do bicarbonato (HCO_3^-) que havia sido filtrado (figura 6.9), e isso apenas no TCP! Dos demais 20%, cerca de 15% serão reabsorvidos por mecanismos semelhantes existentes no ramo ascendente espesso da AH, e cerca de 5% no DC.

Figura 6.9 - Representação esquemática da reabsorção de bicarbonato, relacionada à secreção de íons hidrogênio no TCP. **AC** - anidrase carbônica. (Adaptado de SALADIN, 2002)

Repare que todos os mecanismos supracitados estão direta ou indiretamente relacionados à difusão do Na^+ do fluido tubular para a célula. Dessa maneira, cerca de 65% de Na^+ filtrado são reabsorvidos no TCP.

Bom, até agora mencionamos a reabsorção de solutos, mas e a água? Como ela é manipulada pelo TCP? O que você acha?

Vamos pensar juntos: a água difunde através de membranas semipermeáveis somente se houver gradiente osmótico, certo? Será que a reabsorção no TCP de 100% da glicose, dos aminoácidos e do lactato, além da reabsorção de 80% do íon bicarbonato e de 65% do Na^+ favoreceriam a difusão da água do filtrado de volta para o sangue? Provavelmente sim, certo? Qual seria a via preferencial para a difusão da água através de epitélio celular? Você deve estar pensando na via intercelular ou paracelular, certo?

Realmente, em alguns epitélios (incluindo o TCP), as junções entre as células são do tipo *junções firmes*, permeáveis à água, embora no TCP a água também difunda em menor quantidade através do epitélio, graças à presença de canais de água (as aquaporinas). Portanto, à medida que ocorre a reabsorção de solutos através do epitélio, a osmolaridade do líquido tubular diminui, favorecendo a difusão da água, principalmente através das junções firmes.

Mas, observe que à medida que a água difunde (pelo menos transitoriamente), a concentração de íons que ainda não foram reabsorvidos aumenta na luz tubular, tais como as de Cl^-, Ca^{++}, Mg^{++}, K^+, do íon fosfato, dentre outros. Portanto, juntamente com a reabsorção paracelular da água ocorre também a reabsorção desses íons, um fenômeno conhecido pelo nome de *difusão por arraste pelo solvente*, no caso, pela água. O mesmo raciocínio deve ser utilizado para entendermos como a água e esses íons difundem para os capilares, isto é: à medida que estes se encontram no interstício, por diferença de gradiente, difundem para o sangue.

Assim, porque o TCP é capaz de reabsorver 65% dos íons sódio e cloreto (os íons predominantes do líquido extracelular e, consequentemente, do filtrado), o TCP também é capaz de reabsorver até 65% da água filtrada. Porém, repare que ainda restam 35% de filtrado (cerca de 63 L) que precisam, em sua maioria, retornar ao organismo, função em grande parte desempenhada pela Alça de Henle (AH). Em termos quantitativos, a AH reabsorve cerca de 15% da água filtrada e 25% do NaCl restantes no filtrado. Isso mesmo: a AH reabsorve mais NaCl que água, dando assim ao filtrado

uma osmolaridade menor que a do plasma, que variará entre 100 e 200 mOsm e dependerá das condições de nosso organismo.

Mas, o que permite à AH manipular de maneira diferente a água e o NaCl? Quer uma dica? Repare na morfologia da AH e verá que ela possui uma porção descendente (também chamada de *fina*) e uma porção ascendente *inicialmente* fina, mas que em sua maior extensão é *espessa*. Tais características são devidas às diferenças morfológicas e permitem então a existência de diferenças funcionais. Revise a histologia da AH e verá que a porção fina descendente da AH (AH_{fd}) possui células achatadas e com pouquíssimas mitocôndrias, sugerindo que este epitélio não possui mecanismos transcelulares importantes.

De fato, a AH_{fd} é impermeável a solutos, inclusive ao NaCl, mas permeável à água (via paracelular). Já as porções fina (AH_{fa}) e espessa (AH_{ea}) ascendentes da AH são impermeáveis à água porque são permeáveis apenas a alguns íons. Especialmente as células da AH_{ea} são células epiteliais cilíndricas altas, com alguns microvilos na membrana apical e ricas em mitocôndrias, sugerindo a existência de mecanismos transcelulares transportadores de íons.

Quanto às junções, estas são impermeáveis à água, mas, se houver gradiente, permitem a difusão de alguns íons. Uma das principais funções do segmento AH_{fa} é a reabsorção de NaCl por difusão, porém os mecanismos ainda não são bem conhecidos. Já a porção AH_{ea} reabsorve NaCl graças à presença de um mecanismo de transporte na membrana luminal bastante específico desse segmento. Trata-se de um co-transportador $1Na^+$-$2Cl^-$-$1K^+$ na membrana luminal e, assim como os anteriores, secundário ao mecanismo de transporte Na^+/K^+-ATPásico da membrana basolateral, a qual também possui um canal para o cloreto (Figura 6.8B). Desta forma, o sódio, o cloreto e o potássio poderão ser reabsorvidos e difundirão para os capilares peritubulares, retornando para a circulação sistêmica. O segmento espesso ascendente da AH também é muito importante para a reabsorção paracelular de diversos íons, dentre eles o Ca^{++}, o Mg^{++} e o próprio K^+.

Revisando: o ramo descendente ou fino da AH reabsorve água, mas não soluto, e o ramo espesso ascendente reabsorve soluto, porém é impermeável à água, certo? Você não achou estranho o ramo

descendente da AH, que não possui nenhum mecanismo celular para reabsorver soluto, ser responsável pela reabsorção de 15% de toda a água que os rins filtram por dia? Como assim? A água só difunde se houver gradiente osmótico favorável, certo?

No TCP, esse gradiente era criado pela reabsorção paralela de soluto. Mas, se a AH descendente não reabsorve soluto, como explicar que a mesma reabsorve água? Onde é criado o gradiente osmótico para a reabsorção da água? Veja a figura 6.10 e repare que estes segmentos da AH estão contidos na região medular do parênquima renal. O interstício dessa região é rico em NaCl graças à capacidade do ramo ascendente espesso de reabsorver o NaCl. Mais ainda, o fluxo sanguíneo é relativamente lento porque os vasos retos acompanham o formato em "U" da AH, mantendo o gradiente osmótico relativamente constante.

Assim, o NaCl reabsorvido pelo ramo espesso ascendente da AH permanece temporariamente no interstício medular, criando

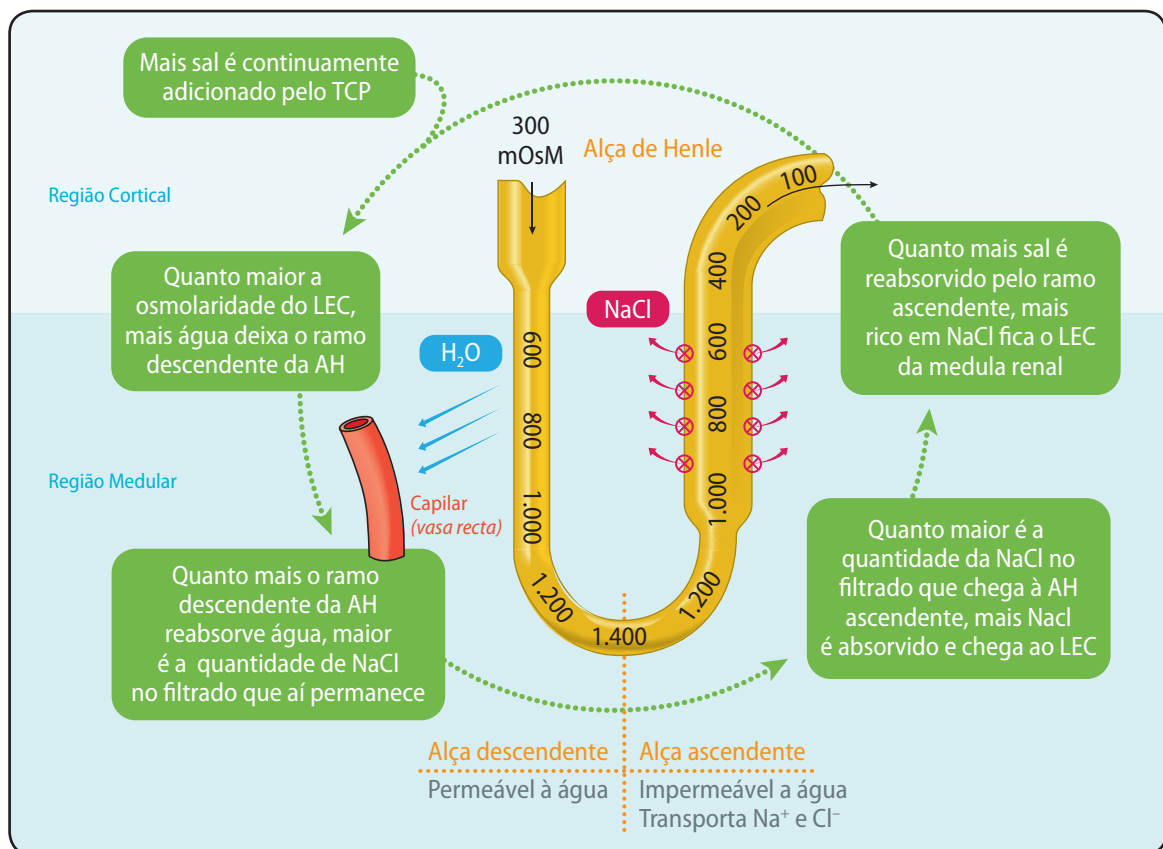



Figura 6.10 - As relações entre os diferentes segmentos da AH e o parênquima renal (camadas cortical e medular) e o mecanismo de multiplicação em contra-corrente da reabsorção da alça de Henle. (Adaptado de FOX, 2009)

um gradiente osmótico favorável para a difusão da água no segmento descendente da altura correspondente.

6.3 Funções do néfron distal

Embora o TCD possua algumas características próprias, de uma maneira geral podemos considerar que a primeira porção deste (proximal ao aparelho justaglomerular) possui propriedades fisiológicas muito semelhantes às observadas na AH_{ae}, assim como sua porção distal possui muitas semelhanças ao ducto coletor cortical. O TCD parece ser, na verdade, um túbulo de conexão (ou de transição) entre a AH e o DC. Então, para simplificação, consideraremos a sua porção distal (TCD_{final}) e o Ducto Coletor como "néfron distal", cujas características são descritas a seguir.

Uma das características mais importantes desses segmentos é a presença de dois tipos celulares distintos: as células intercalares e as células principais. As células intercalares são aquelas responsáveis pela reabsorção dos 5% de HCO_3^- ainda presentes no líquido tubular, por mecanismos semelhantes àqueles descritos para o TCP e a AH. Porém, estas células, além desta importante função, são capazes de secretar ativamente a amônia (NH_3), produzida a partir da glutamina quando há aumento da PCO_2 (por exemplo, em casos de acidose sanguínea). A amônia tem a função de tampão para os íons H^+ que estiverem livres no líquido tubular, formando o íon amônio (NH_4^+), que será excretado na urina. As células principais são as células cujas funções reabsortivas (principalmente de água e NaCl) e secretoras (especialmente de K^+) são reguladas por hormônios.

6.3.1 Controle hormonal da excreção de água pelos rins

Em um estado ideal de hidratação, o néfron distal é muito pouco permeável à água. Essa permeabilidade é dependente da presença do ADH que, em condições de aumento da osmolaridade plasmática (desidratação) tem sua secreção aumentada pela neuro-hipófise e, no néfron distal, aumenta sua permeabilidade à água.

Como o líquido tubular chega ao néfron distal com a osmolaridade menor do que a do interstício graças aos mecanismos de

reabsorção em contra-corrente da AH, basta que as células principais tenham sua permeabilidade aumentada (por expressão de canais de água em sua membrana apical) para que a água, por difusão, saia da luz tubular e vá para o interstício. Ao mesmo tempo em que a perda de água na urina é diminuída, a sede é deflagrada e o indivíduo procurará aumentar a ingestão de água.

Como geralmente bebemos água não apenas para nos hidratar, mas também por um prazer momentâneo ou até mesmo para nos refrescar, podemos beber muito mais água do que a que de fato necessitamos. Consequentemente, à medida que nosso intestino delgado absorver a água ingerida, se a osmolaridade sanguínea diminuir, o Hipotálamo, que é sensível a pequenas variações dessa osmolaridade (basta 1% de variação para verificarmos alterações significativas), determinará a inibição da secreção do ADH pela neuro-hipófise proporcionalmente à diminuição da osmolaridade sanguínea e, consequentemente, menos água será reabsorvida pelo néfron distal.

Caso essa perda seja maior que o ganho, a osmolaridade sanguínea aumentará e o ADH novamente será secretado. Esses mecanismos estão representados na figura 6.11.

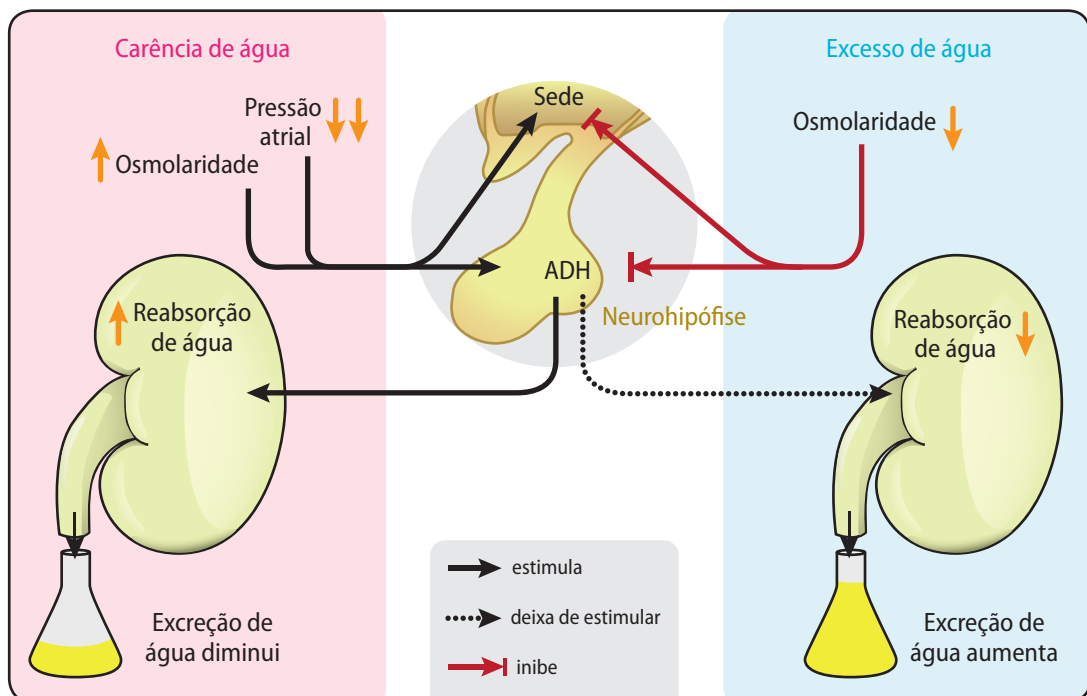



Figura 6.11 - Situações fisiológicas sob o controle hormonal (pelo ADH) da excreção renal de água. (Adaptado de DESPOPOULOS; SILBERNAGL, 2003)

6.3.2 Controle hormonal da excreção de NaCl pelos rins

Assim como as células principais do néfron distal são sensíveis à ação do ADH, elas também são sensíveis ao hormônio Aldosterona, secretado pelo córtex das adrenais.

Em condições ideais de ingestão de sal (NaCl), o néfron distal reabsorve apenas parte do NaCl oferecido pela AH, excretando o eventual excesso. Lembre-se que a oferta de NaCl é de, no máximo, 10% do total filtrado (o TCP reabsorve em torno de 65%; a AH_{ae}, outros 25%). Porém, podemos diminuir a excreção renal de NaCl para menos de 0,5% em casos de necessidade de poupar a perda de sal (por exemplo, na diminuição da ingestão). Quem determinará se o néfron distal reabsorverá mais ou menos sal será a presença da Aldosterona que, na verdade, expressa uma situação orgânica mais ampla do que simplesmente a osmolaridade plasmática.

Tomemos um exemplo no qual o indivíduo diminui a sua ingestão de sal (figura 6.12). A osmolaridade sanguínea irá diminuir e, consequentemente, ocorrerá momentaneamente um aumento da excreção renal de água (por diminuição da secreção de ADH). A diminuição de volume sanguíneo determinará, também transitoriamente, uma diminuição da pressão sanguínea nos rins e, consequentemente, a diminuição da TFG. A MD, sensível a isso, estimulará as células justaglomerulares a secretarem o hormônio renal chamado Renina, que, no sangue, determinará a formação de Angiotensina II (ANGII).

Dentre seus diversos efeitos (no SNC estimulando a sede, e na periferia promovendo a vasoconstrição periférica), a ANGII estimulará no córtex adrenal a secreção de Aldosterona. A Aldosterona que chegar aos rins atuará nas células principais do néfron distal, aumentando a sua permeabilidade ao NaCl e, consequentemente, sua reabsorção. Dentre os mecanismos estimulados pela Aldosterona está o aumento da atividade e do número de bombas Na^+/K^+-ATPásicas basolaterais, e a incorporação de canais de Na^+ e de K^+ na membrana apical das células principais.

Assim, graças ao gradiente eletroquímico gerado pelo aumento da atividade e do número das bombas Na^+/K^+-ATPásicas basolaterais, o íon sódio da luz tubular difundirá para o interstício em troca

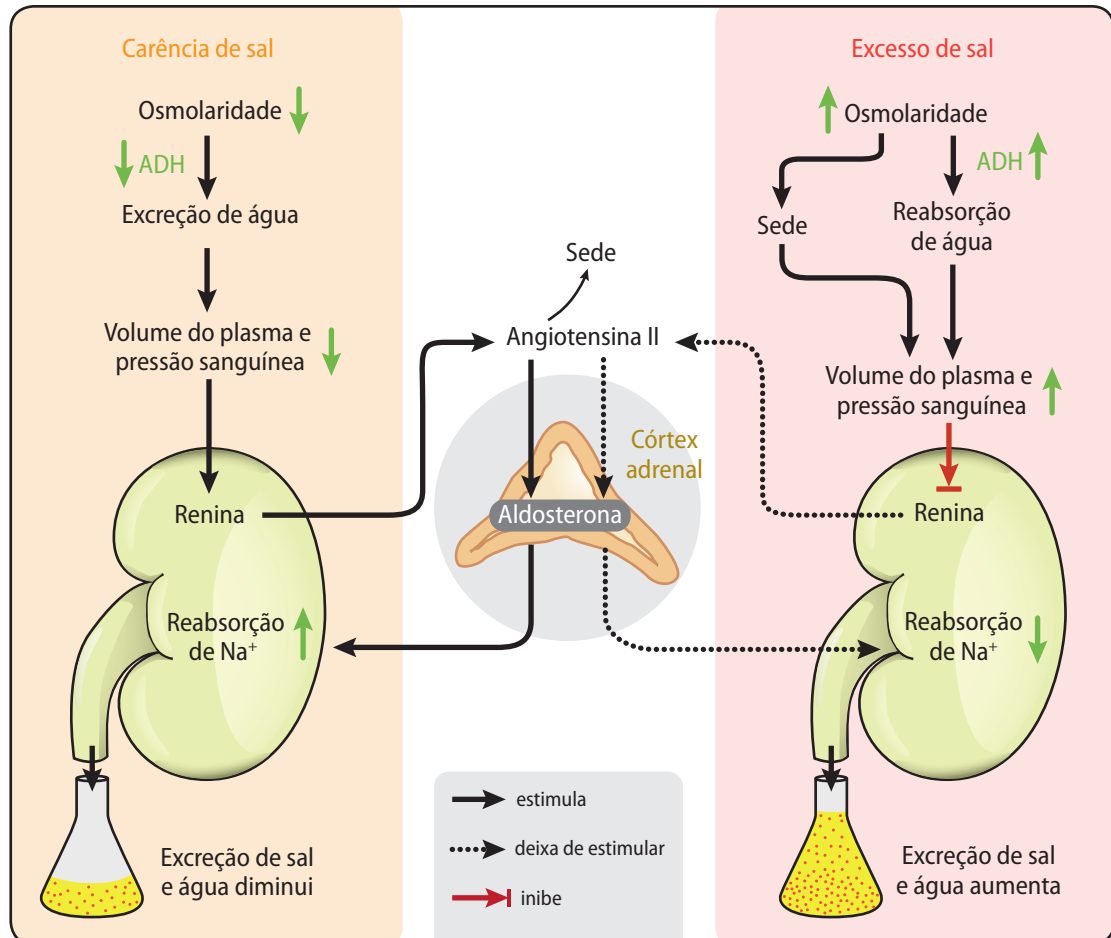



Figura 6.12 - Situações fisiológicas sob o controle hormonal (pela Aldosterona) da excreção renal de NaCl. (Adaptado de DESPOPOULOS; SILBERNAGL, 2003)

da difusão em sentido contrário do K^+ (um verdadeiro exemplo de secreção tubular). Com a reabsorção do ânion sódio, o cloreto terá gradiente favorável para ser reabsorvido, porém por via paracelular. Caso ocorra um aumento da ingestão de NaCl na dieta, por exemplo, ocorrerá uma inibição na produção de Aldosterona e o néfron distal deixará de reabsorver parte do NaCl ali ofertado pela AH, aumentando assim sua excreção.

Controlando facultativamente a reabsorção tanto de água quanto de NaCl, os rins contribuem não apenas para a regulação do equilíbrio hidrossalino, mas também para a do volume do líquido extracelular e, consequentemente, da pressão arterial.

Resumo

A partir da leitura deste Capítulo você deverá ter sido capaz de entender que a urina formada é o resultado final da manipulação do sangue filtrado pelos rins e que esse resultado depende das condições de nosso meio interno, e descrever quais são as outras principais funções exercidas pelos rins, incluindo sua importância como órgão secretor endócrino.

Deve conhecer e descrever quais são as principais características morfológicas da unidade funcional dos rins (o néfron), descrever a perfusão sanguínea e a drenagem venosa, relacionando-as às funções renais, além de descrever e diferenciar os mecanismos renais de manipulação do plasma: filtração glomerular, reabsorção e secreção tubulares.

Também é importante que você saiba: caracterizar as estruturas que formam a membrana de filtração e as Forças de Starling, determinantes da filtração glomerular; descrever quais são os principais mecanismos observados nos túbulos renais, relacionando-os às suas funções; e entender como os rins contribuem para a manutenção do volume e da osmolaridade sanguíneos.

Referências

Livros-textos

COSTANZO, Linda S. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

LEVY, Matthew N.; KOPPEN, Bruce M.; STANTON, Bruce A. **Fundamentos de Fisiologia**: Berne & Levy. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

AIRES, M.M. **Fisiologia,** 4. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2012.

HALL, J.E. **Guyton & Hall: Tratado de Fisiologia Médica,** 12. ed. Rio de Janeiro, Ed. Elsevier, 2011.

KOEPPEN, B.M. & STANTON, B.A. **Berne & Levy: Fisiologia,** 6. ed. Rio de Janeiro, Ed. Elsevier, 2009.

Bibliografia citada

DESPOPOULOS, A.; SILBERNAGL, S. **Color Atlas of Physiology.** 5. ed. Stuttgart: Thieme, 2003.

FOX, S. I. **Fundamentals of Human Physiology**. 1. ed. New York: McGraw-Hill, 2009.

MCKINLEY, M.; O'LOUGHLIN, V. D. **Human Anatomy**. New York: McGraw-Hill, 2002.

POCOCK, G.; RICHARDS, C. D. **Human Physiology**. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2006.

VANDER, A. J. et al. **Human Physiology**: The mechanism of body functions. 8. ed. New York: McGraw-Hill, 2001.

Outros recursos multimídia e *on-line*

CUMMINGS, Benjamin (Publisher). **InterActive Physiology 10 - System Suite:** Urinary System. U.S.A: A.D.A.M. Pearson Higher Education, 03 jun. 2008. DVD-ROM disponível no Polo ou on-line, gratuitamente: <http://www.winona.edu/biology/adam_ip/home/>. Acesso em: 16 abr. 2014.

SALADIN, Kenneth S. **Anatomy and Physiology**: Urinary System. 2nd ed. 2002. Disponível em: <http://www.biocourse.com/bcc/assets/000004078.ppt>. Acesso em: 20 set 2008.

SULLIVAN, Lawrence P. **Physiology of the Kidney:** A syllabus for Medical Students. Kansas: University of Kansas, School of Medicine. Disponível em: <http://www2.kumc.edu/ki/physiology/index.htm>. Acesso em: 20 set 2008.

Este livro apresenta as bases biológicas do funcionamento dos diversos órgãos e sistemas do corpo humano, permitindo aos alunos a compreensão dos mecanismos corporais que garantem a manutenção e perpetuação da vida humana. O livro foi cuidadosamente dividido em capítulos, cada um representando um sistema fisiológico, tal como o Sistema Nervoso, o Endócrino, o Digestório, o Cardiovascular, o Respiratório e o Renal, e suas contribuições individuais para a manutenção da vida.

Fisiologia Humana